

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y PODOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

Las Reacciones Adversas Inmediatas relacionadas con la infusión intravenosa de medicamentos en el Hospital de día oncológico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Rosa María Moreno Rodríguez

Directores:

Prof. Dr. D. Enrique Pacheco del Cerro.

Prof. Dr. D. Emilio Vargas Castrillón.

Madrid



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. Rosa María Moreno Rodríguez,
estudiante en el Programa de Doctorado "CUIDADOS EN SALUD"
de la Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología ☒ de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

Las reacciones adversas inmediatas realacionadas con la infusión de medicamentos en el Hospital de día oncológico

y dirigida por: Prof. Dr.D. Enrique Pacheco del Cerro y Prof. Dr. D. Emilio Vargas Castrillón

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 20 de septiembre de 2019

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y PODOLOGÍA

DOCTORADO EN CUIDADOS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA



Tesis Doctoral

Las Reacciones Adversas Inmediatas relacionadas con la infusión intravenosa de medicamentos en el Hospital de día oncológico

Rosa María Moreno Rodríguez

Madrid, 2019

EXERGO

**“ Lo importante no es lo que nos hace el destino,
sino lo que nosotros hacemos en él”**

Florence Nightingale.

A mis padres, por estar siempre presentes en todas las grandes decisiones de mi vida, por vuestro apoyo incondicional.

A mi hermana, porque tomas el mando cuando las cosas no van tan bien, siempre ahí.

A mi hermano, porque cuidas de nuestros padres con mucha paciencia y amor.

A mi marido porque sufres mis altibajos, porque estás para lo bueno y sobre todo para lo malo.

A mis hijos Pablo y Alberto, el sentido de mi vida.

A los pacientes que han pasado por el Hospital de día oncológico, por la huella que han dejado en mí, porque me enseñaron, por los inolvidables momentos compartidos.

A los enfermeros del Hospital de día de oncología (Josefina, Esther, Jesús, Miguel Angel, Susana, Bel, Felisa, Alicia, Elena y Dori) porque os habéis dejado la piel cada día, porque sin vuestra participación no hubiera sido posible.

Al Dr. Enrique Pacheco, uno de mis directores de tesis, por tus consejos, por tu paciencia.

Al Dr. Emilio Vargas, mi director de Trabajo fin de Máster y mi otro director de tesis, por tu apoyo incondicional, es un placer trabajar cualquier cosa contigo.

Al Dr. Andrés Santiago, por tu inestimable estímulo para hacer realidad esta tesis, por tu desinteresada ayuda metodológica y generosidad, eres alguien especial.

Al Dr. Ángel Felipe García por tu método y tus explicaciones, siempre te estaré agradecida, es un lujo haberte conocido.

A Pedro Cuesta, por tu inestimable ayuda estadística, qué hubiera hecho yo sin ti.

A mis compañeras, Anabel Alguacil, Carmen Hernández, Mariángel Valcárcel y Paloma Casado, porque de un modo u otro me habéis dado apoyo en esta tesis, por los buenos momentos compartidos, porque aprendo mucho con vosotras.

	página
EXERGO	4
AGRADECIMIENTOS	5
ABREVIATURAS	8
INDICE DE TABLAS	9
INDICE DE FIGURAS	10
RESUMEN	11
ABSTRACT	14
I INTRODUCCIÓN	17
I.1. Concepto de Reacción Adversa a Medicamento	23
I.2. Clasificación de las reacciones adversas	25
I.2.1. Por causa	25
I.2.2. Por gravedad	28
I.2.3. Por localización	29
I.2.4. Por mecanismo	29
I.3. Farmacovigilancia	33
I.3.1. Imputabilidad de las reacciones adversas	34
I.3.2. Detección de señales	35
I.3.3. Órganos de monitorización y control	36
I.3.4. Trascendencia de las Reacciones Adversas	38
I.4. Tratamientos sistémicos actuales contra el cáncer	39
I.4.1. Respecto a la Quimioterapia	42
I.4.2. Respecto a la Hormonoterapia	46
I.4.3. Respecto a la Inmunoterapia y terapias biológicas	47
I.5. Eficacia y toxicidad de los medicamentos	50

	página
II. JUSTIFICACIÓN	53
III. OBJETIVOS	56
IV. METODOLOGIA	57
IV.1. Diseño	57
IV.2. Población.....	57
IV.3. Recogida de la información.....	58
IV.4. Descripción de las variables y sus categorías	59
IV.5. Procesamiento de datos y análisis estadístico	66
IV.6. Aspectos éticos	68
V. RESULTADOS	70
V.1. Estudio descriptivo de los casos	70
V.2. Contrastes de hipótesis	88
V.3 Tipología de las reacciones adversas	96
VI. DISCUSION	100
VII. CONCLUSIONES	114
VIII. BIBLIOGRAFIA	116
IX. GLOSARIO DE TERMINOS	135
X. ANEXOS	137

Abreviaturas

5-FU= 5-Fluoracilo.

AC= Análisis de clasificación.

ACO= Anticoagulantes orales.

ADN= Acido Desoxirribonucleico.

AEMPS= Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

CAFV= Centro autonómico de Farmacovigilancia.

CAR-T= Chimeric Antigen Receptor.

EGFR= Receptor del factor de crecimiento epidérmico.

IARC=Agencia internacional de investigación en el Cáncer.

ISMP= Institute for Safe Medication.

MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory activities.

OMS=Organización mundial de la salud.

PDGF= Platelet Derived Growth Factor.

RAM= Reacción adversa a medicamentos.

Recist= Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

SEFV-H= Servicio Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

SOC= Clasificación por órganos y sistemas.

SPSS= Statistical Package for social Sciences – Paquete estadístico para las ciencias sociales.

TI=Topoisomerasa.

VDA= Vascular Disrupting Agents.

VEGF= Receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Índice de tablas

	página
Tabla 1. Distribución RAM según los tipos de neoplasia, agrupados por CIE-10	74
Tabla2. Incidencia de RAM por principio activo	77
Tabla 3. Periodo de latencia de las RAM	80
Tabla 4. Síntomas referidos más frecuentes en las RAM	82
Tabla 5. Afectación de 2 o más órganos o sistemas	83
Tabla 6. Acciones tomadas tras la RAM.....	83
Tabla 7. Distribución de los medicamentos empleados.	85
Tabla 8. Relación entre el género y la gravedad de la RAM.....	90
Tabla 9. Relación entre la edad y la gravedad de las RAM	90
Tabla 10. Relación entre la complejidad del tratamiento y la gravedad de las RAM. ...	91
Tabla 11. Relación entre el tipo de neoplasia y la gravedad de la RAM	91
Tabla 12. Relación entre los tratamientos suspendidos y la gravedad de las RAM.....	93
Tabla 13. Relación entre hábitos tóxicos y la gravedad de la RAM.....	94
Tabla 14. Relación entre el motivo del alta y la gravedad de la RAM	94
Tabla 15. Relación entre el grupo terapéutico y la gravedad de las RAM	95
Tabla 16. Relación entre el año de administración y la gravedad de las RAM.....	96
Tabla 17. Relación entre el grado de imputabilidad y la gravedad de la RAM	96
Tabla 18. Árbol de clasificación..	98

Índice de figuras

	página
Figura 1. Tasa estimada mundial de casos de cáncer en 2018.....	40
Figura 2. Tasa estimada de incidencia de cancer en España.....	40
Figura 3. Distribución de la población según grupos de edad.....	71
Figura 4. Distribución de la población por género	71
Figura 5. Distribución del motivo de atención y grado de complejidad.	72
Figura 6. Distribución interanual de medicamentos y casos de RAM.	72
Figura 7. Distribución topográfica del tipo de neoplasia.....	74
Figura 8 . Antecedentes de médicos o quirúrgicos	75
Figura 9. Descripción delos casos de RAM por grupo terapéutico.....	76
Figura 10. Distribución de las RAM por principio activo	76
Figura 11. Duración estimada de los tratamientos	78
Figura 12. Distribución del número de episodios de RAM por paciente	78
Figura 13. Número de ciclo de tratamiento donde aparece la RAM	79
Figura 14. RAM según el órgano o sistema afectado (SOC)	80
Figura 15. Tiempo de duración de la RAM.	85
Figura 16. Gravedad de las RAM	85
Figura 17. Efecto de la reexposición al medicamento tras la RAM.....	86
Figura 18. Desenlace de la RAM	87
Figura 19. Causalidade la RAM	87
Figura 20. RAM esperadas.....	88

Resumen

Palabras clave: Reacciones adversas a medicamentos, oncología, notificación espontánea, farmacovigilancia.

Introducción. Justificación de la tesis: Todos los medicamentos pueden producir efectos indeseados y la notificación de sospecha en los casos graves, es obligatoria para todos los profesionales sanitarios. La toxicidad asociada al tratamiento quimioterapéutico debe ser evaluada continuamente con fines preventivos. La contribución del profesional de enfermería, responsable de la etapa de administración, es clave en la prevención y detección precoz de los eventos adversos derivados de esta terapia, a fin de mejorar la calidad de la atención. En este sentido la toma de decisiones en la gestión de los Hospitales de día, basada en evidencia científica, aporta valor al proceso oncológico. Parece pues oportuno, analizar en condiciones clínicas reales y de modo exploratorio, los eventos adversos relacionados con la infusión de medicamentos antineoplásicos reportados por los profesionales de enfermería, en el Hospital de día oncológico y aumentar así la información disponible. **Objetivos. General:** Cuantificar y caracterizar las reacciones adversas medicamentosas inmediatas en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica en el Hospital de día oncológico. **Específicos:** 1. Describir las características bioclínicas de los pacientes y de los medicamentos administrados. 2. Describir la influencia de algunos factores socio-demográficos, clínicos, conductuales y de tipo farmacológico, en la aparición de reacciones adversas.

3. Describir la tipología de los pacientes proclives a tener reacciones adversas a medicamentos graves. **Metodología:** Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo en el que se revisaron y caracterizaron todos los registros de sospecha de reacción adversa inmediata a medicamentos antineoplásicos, en pacientes tratados en el Hospital de día oncológico del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, desde enero de 2013 hasta diciembre de 2017. La información fue complementada con la historia clínica del paciente y los datos aportados por el Servicio de farmacia del propio hospital. La unidad de estudio fue el paciente con sospecha de reacción adversa en algún ciclo de tratamiento. Toda la información recogida se incluyó en un sistema de gestión de bases de datos, declarada y protegida en el servidor del hospital, donde posteriormente y con anonimización de los pacientes, se realizó la explotación estadística específica. **Resultados:** Se detectaron 488 reacciones adversas en 371 pacientes distintos. Las reacciones fueron graves en un 5%. Un 56% de los pacientes entre 51 y 70 años desarrollaron una RAM. La localización principal del tumor fue mamaria (37%), intestinal (19%), ovárica (15%) y pulmonar (11%). Los medicamentos más frecuentemente involucrados fueron el Docetaxel (30%), Oxaliplatino (20%), Paclitaxel (19%) y Carboplatino (13%). Los taxanos, anticuerpos monoclonales y antraciclinas, causaron reacción principalmente durante los tres primeros ciclos (85%, 87% y 92% respectivamente) y los compuestos del platino a partir del séptimo ciclo (42%). Los órganos y sistemas más frecuentemente afectados fueron la piel y tejido subcutáneo (61%), sistema respiratorio (40%) y trastornos del sistema vascular (34%). En relación a la imputabilidad, fueron clasificadas como “definitivas” en un 4% de los casos. Existe relación entre ser hombre, tener una neoplasia de mama o de órganos genitales, ser fumador, estar en tratamiento con derivados del platino y que las reacciones sean de

carácter grave. Las características de los pacientes más proclives al desarrollo de reacciones graves se relacionan con el tipo de neoplasia, el grupo terapéutico los antecedentes médicos del paciente. **Conclusiones:** Los medicamentos Docetaxel y Oxaliplatino son los medicamentos terapéuticos que originaron mayor número de RAM. Las reacciones ocurren en los primeros ciclos de tratamiento en el caso de los taxanos y al final en los derivados del platino. Los trastornos en la piel, fueron descritos como prurito y eritema, los trastornos en el sistema respiratorio como disnea y laringoespasmo. El tipo de tumor, el grupo terapéutico y los antecedentes del paciente, se relacionan con RAM graves. El conocimiento de las características farmacológicas y de los riesgos por parte de los profesionales de enfermería, es clave para asegurar una administración más eficaz y segura.

Abstract

Keywords: Adverse drug reactions, oncology, spontaneous notification, pharmacovigilance.

Introduction.**Justification of the thesis:** All medicines can produce unwanted effects and the notification of suspicion in severe cases is mandatory for all healthcare professionals. The toxicity associated with chemotherapeutic treatment must be continuously evaluated for preventive purposes. The contribution of the nursing professional, responsible for the administration stage, is key in the prevention and early detection of adverse events derived from this therapy, in order to improve the quality of care. In this sense, decision-making in the management of day hospitals, based on scientific evidence, adds value to the oncological process. It seems appropriate, then, to analyze in real clinical conditions and in an exploratory way, the adverse events related to the infusion of antineoplastic drugs reported by the nursing professionals, in the oncology day Hospital and thus increase the available information. **General Objective** Quantify and characterize the immediate adverse drug reactions in patients undergoing antineoplastic chemotherapy at the oncology day Hospital. **Specific:** 1. Describe the bioclinical characteristics of the patients and the medications administered. 2. Evaluate the influence of some sociodemographic, clinical, behavioral and pharmacological factors on the occurrence of adverse reactions. 3. Describe the typology of patients prone to adverse reactions to serious

medications. **Methodology:** This is a descriptive, retrospective study in which all records of suspected immediate adverse reaction to antineoplastic drugs were reviewed and characterized in patients treated at the Oncology Day Hospital of the San Carlos Clinical Hospital in Madrid, since January 2013 to December 2017. The information was complemented with the patient's medical history and the data provided by the Pharmacy Service of the hospital itself. The unit of study was the patient with suspected adverse reaction in some treatment cycle. All the information collected was included in a database management system, declared and protected on the hospital server, where subsequently and with anonymization of the patients, specific statistical exploitation was performed. **Results:** 488 adverse reactions were detected in 371 different patients. The reactions were severe in 5%. 56% of patients between 51 and 70 years developed ADR. The main location of the tumor was breast (37%), intestinal (19%), ovarian (15%) and pulmonary (11%). The medications most frequently involved were Docetaxel (30%), Oxaliplatin (20%), Paclitaxel (19%) and Carboplatin (13%). The taxanes, monoclonal antibodies and anthracyclines, caused a reaction mainly during the first three cycles (85%, 87% and 92% respectively) and platinum compounds from the seventh cycle (42%). The most frequently affected organs and systems were the skin and subcutaneous tissue (61%), respiratory system (40%) and vascular system disorders (34%). In relation to the imputability, they were classified as "definitive" in 4% of the cases. There is a relationship between being a man, having a neoplasm of the mother or genital organs, being a smoker, being treated with platinum derivatives and the reactions being serious. The characteristics of the patients most prone to the development of serious reactions are related to the type of neoplasm, the therapeutic group and the patient's

medical history. **Conclusions:** The drugs Docetaxel and Oxaliplatin are the therapeutic drugs that caused the highest number of ADR. The reactions occur in the first treatment cycles in the case of taxanes and in the end in platinum derivatives. Skin disorders, were described as pruritus and erythema, respiratory system disorders such as dyspnea and laryngospasm. The type of tumor, the therapeutic group and the patient's history are related to severe ADR. Knowledge of the pharmacological characteristics and risks by nursing professionals is key to ensuring a more effective and safe administration.

I. Introducción

Los medicamentos curan pero también pueden dañar como dice la Organización Mundial de la Salud (OMS)(1). El uso más seguro de los medicamentos y productos sanitarios ha sido y es un objetivo preocupante y prioritario de la mayoría de las políticas sanitarias en los diferentes países, que depende de que muchas personas trabajen juntas de manera proactiva en la identificación del daño y en la reducción del riesgo de recurrencia.

Gracias a la investigación científica hemos tenido beneficios sustanciales con los medicamentos, pero también se han planteado algunos problemas éticos. La denuncia de abusos contra personas en experimentos, especialmente durante la Segunda Guerra Mundial, atrajo el foco hacia estas cuestiones. En 1979 se hizo público el informe Belmont: *“Principios éticos y orientaciones para la protección de sujetos humanos en la experimentación”*, centrándose en los conceptos de autonomía, beneficencia, no maleficiencia y justicia, este informe fué un encargo del Departamento de Salud, Educación y Bienestar de Estados Unidos a un grupo de expertos, para identificar los principios éticos a tener en cuenta durante la investigación con seres humanos (2). Los preceptos de beneficencia y no maleficiencia que se encontraban en dicho informe se hallan contemplados en el Juramento Hipocrático, como principio fundamental ético, desde el punto de vista de los valores morales de la práctica médica. Los dilemas éticos en la decisiones

terapéuticas de beneficio-riesgo, alcanzan aún mayor complejidad cuando se trata de pacientes oncológicos (3-4).

Los medicamentos son y han sido esenciales a lo largo de la historia del hombre para prevenir y tratar enfermedades. El documento médico escrito más antiguo fue hallado en forma de tablilla de arcilla en Nippur (actual Iraq) y data del tercer milenio antes de Cristo; este documento sumerio recoge la primera evidencia de las preparaciones farmacológicas de la época. Una gran variedad de las sustancias utilizadas, procedían del reino mineral, animal, de microorganismos y del reino vegetal, este último es el caso de la madera, hojas, corteza y semillas del *Taxus Brevifolia* (Tejo del Pacífico), utilizado en el periodo antiguo como antídoto para las mordeduras de víbora. El ingrediente activo y tóxico que se extrae de su corteza denominado “Paclitaxel”, fue aislado en la década de los años 60 por Monroe y Mansukh; actualmente se considera como una de las sustancias anti cancerígenas, mas importantes de los últimos años (5).

La incipiente industria farmacéutica del siglo XIX, se acompañó del desarrollo de la investigación y de la tecnología, pero no es hasta los años sesenta cuando empieza a considerarse prioritario, testar la eficacia, seguridad y beneficios de los medicamentos antes de su comercialización (5-6). Un momento clave en el contexto histórico de los ensayos clínicos es el caso del medicamento Talidomida, que provocó a nivel mundial numerosos casos de embriopatías durante la década de los 60, debido a la ausencia de controles de toxicidad previos a la comercialización (78).

A partir de este momento, muchos países comenzaron con el desarrollo de una estricta normativa sobre los medicamento, en todas las fases de desarrollo clínico, para garantizar la seguridad de quienes los reciben (9).

La diversidad de efectos de los medicamentos en el cuerpo humano se puede traducir en ocasiones, en efectos nocivos no deseados. En este sentido Paracelso médico alquimista, considerado como el padre de la toxicología, observaba ya en el siglo XV que la toxicidad de las sustancias no reside en la composición en sí, sino en la dosis en la que se suministra, “Lo que hay ahí, no es veneno: todas las cosas son veneno, y nada es veneno. Solamente la dosis determina que una cosa sea o no veneno.” – Paracelso (10).

En el complejo proceso hacia la autorización de los medicamentos para su comercialización, estos discurren por numerosos y exigentes caminos que intentan asegurar que el medicamento reúne los requisitos de eficacia, seguridad y calidad exigidos. Desde las fases iniciales hasta su aprobación, pueden pasar más de 10 años, existiendo excepciones para algunos grupos de medicamentos que se desarrollan para el tratamiento de enfermedades graves con riesgo de muerte o sin tratamiento actual; este es el caso de los medicamentos oncológicos. Según algunos estudios recientes como el de Prasad y cols (11) en general, se estima un promedio de 7,3 años (5,8-15,2) desde las etapas iniciales de desarrollo del medicamento antineoplásico hasta su comercialización (12).

Los medicamentos están regulados normativamente a lo largo de todo su ciclo de vida, en el caso de EEUU, por la Food and Drug Administration (FDA) y en España por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (13). Los nuevos medicamentos pasan por diferentes fases en su desarrollo, como son: Descubrimiento, Preclínica, Clínica, Aprobación y Registro.

Muchos de los requisitos y rigurosos controles actuales han surgido a raíz de experiencias pasadas con medicamentos como el Dietilenglicol, BIA 10-2474, Troglitazone, Rofecoxib, Rosiglitazone y Daclizumab beta, con graves consecuencias, alguno de ellos en un pasado no muy lejano, que vienen a reforzar el sentido de un seguimiento adicional de algunos medicamentos relacionada con su seguridad, como herramienta proactiva indispensable de control de riesgos (14-17). El seguimiento de la seguridad de los medicamentos, debe garantizar el beneficio frente al riesgo, según los resultados de los ensayos clínicos.

Tras una investigación básica donde se descubre el nuevo medicamento, la fase preclínica, evalúa la seguridad del compuesto y sus expectativas de eficacia. Más tarde y previa solicitud de autorización a la AEMPS, la fase clínica evaluará el comportamiento en humanos y su eficacia, con un perfil aceptable de reacciones adversas. En el caso de los medicamentos oncológicos, esta última etapa responde a las siguientes características (18):

Estudios de **fase I**: Se realizan por primera vez en humanos bajo una estricta monitorización, el propósito es determinar el esquema, la dosis máxima tolerada y los efectos adversos. Generalmente se desarrolla sobre un total de 40 a 50 personas

en grupos estratificados de 3 a 6 pacientes, con diferentes esquemas de dosis. En esta fase los pacientes elegidos, tienen un cáncer sin tratamiento eficaz.

Estudios de **fase II**: Esta etapa pretende demostrar la tasa de respuesta antitumoral favorable con respecto al fármaco disponible y el perfil de toxicidad aceptado. Son estudios con alrededor de 30 a 70 pacientes.

Estudios de **fase III**: Estos tienen como objetivo demostrar diferencias en la supervivencia frente al tratamiento convencional. En este caso suelen ser multicéntricos y requieren hasta miles de pacientes, aleatorizados en grupos para demostrar la efectividad.

Una vez los medicamentos han recibido la aprobación para su comercialización a través de la AEMPS o de la Comisión europea, si se requiere para varios países, entran en una etapa de vigilancia, relacionada principalmente con la seguridad a lo largo de todo su uso clínico (19-21). La monitorización de los fármacos en su fase post-comercialización es esencial para identificar precozmente, los riesgos no detectados previamente y valorar su beneficio/riesgo. Uno de los principales sistemas de seguimiento post-autorización, es a través de los sistemas de farmacovigilancia que recogen y analizan las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió en 1972 el concepto de Reacción Adversa; posteriormente el Real Decreto 577/2013 por el que se regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, supuso un cambio en el

alcance del concepto de RAM con una nueva definición que comentaremos mas adelante (22).

Las reacciones adversas constituyen el efecto adverso más habitual en los medicamentos y suponen una importante causa de morbilidad y mortalidad. La propia OMS establece que las RAM se postulan dentro de las diez causas de defunción en todo el mundo (23); algunos estudios determinan incluso una prevalencia del 6,5% de los motivos que causan ingreso hospitalario, generando además un consumo importante de recursos.

Existe un imperativo legal en España a través de la Ley General de Sanidad de 1986, que insta a los profesionales sanitarios a comunicar los efectos adversos causados por medicamentos que puedan poner en peligro la vida o la salud de los pacientes; pero no es hasta 1990 cuando la Ley del Medicamento, incorpora por primera vez a los profesionales de enfermería, como colaboradores del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), manteniéndose su figura en toda la normativa posteriormente desarrollada (27-28)). “(...) *En el Sistema Español de Farmacovigilancia estarán obligados a colaborar médicos, veterinarios, farmacéuticos, enfermeros y demás profesionales sanitarios*”. El RD 1344/2007 de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso humano, en su artículo siete sobre “Obligaciones de los profesionales sanitarios” especifica además que “(...) *se dará prioridad a la notificación de las reacciones adversas graves o inesperadas de cualquier medicamento y las relacionadas con los medicamentos nuevos identificados por el triángulo amarillo (...)*” (29). Posteriormente su figura, como hemos comentado aparece reflejada en el RD 577:2013 de regulación de

farmacovigilancia de medicamentos de uso humano *"Los médicos, farmacéuticos, dentistas, enfermeros y demás profesionales sanitarios tienen la obligación de: notificar las sospechas de reacción adversa de los medicamentos autorizados [...]".*

La práctica habitual de los cuidados prestados por los profesionales de enfermería está orientada a las personas, ello plantea la necesidad de cercanía. El proceso de atención de enfermería se basa en la aplicación del método científico en la práctica asistencial y esto incluye la valoración y el diagnóstico de problemas detectados. Todo ello sugiere que esta condición favorezca que sean piezas claves, en las tareas de farmacovigilancia (FV), aunque la cultura de notificación tiene aún, un amplio margen de mejora. En 2015, el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid publicaba que desde 1993 hasta 2014 las notificaciones recibidas por este colectivo habían supuesto sólo un 7,8% del global (30).

I.1. Concepto de Reacción Adversa a Medicamentos

En general, una reacción adversa a medicamento (RAM) es una condición generada por la administración de un fármaco. Ésta puede ocurrir después de una sola dosis o de la administración prolongada de un medicamento, o incluso como resultado de la interacción entre dos o más fármacos.

Más específicamente, la OMS definió las reacciones adversas a medicamentos como: "cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad" (OMS, Comité de expertos,

1972). Sin embargo, esta definición ha experimentado cambios a lo largo del tiempo en consonancia con las actividades relacionadas de vigilancia post-comercialización. Así, en 1995, se introdujo una pequeña modificación en la definición de RAM en la Conferencia Internacional de Armonización “(...) *las reacciones adversas son cualquier respuesta nociva e involuntaria a un medicamento independientemente de la dosis(...)*”(31).

Dos años más tarde, una nueva Directiva Europea, entró en vigor para todos los países miembros, clarificando la definición del término reacción adversa, para cubrir no solo los efectos nocivos involuntarios a dosis normalizadas, sino también los errores de medicación y usos al margen de la comercialización“(...) *cualquier respuesta nociva e involuntaria, incluido el uso fuera de los términos de comercialización, sobredosis, uso no aprobado, mal uso, abuso y errores de manejo y administración del medicamento*” (32-33).

A pesar de lo anterior, existe alguna confusión con términos como el de “Evento Adverso al Medicamento” (EAM) y “Efecto Secundario del Medicamento” (ESM). Estos términos se usan comúnmente como sinónimos, pero conllevan pequeñas diferencias de significado que vale la pena considerar. Un EAM se refiere a cualquier daño o alteración de la función fisiológica normal del ser humano que ocurra desde el momento en que se administra un medicamento, ya sea que se identifique o no como causa de dicha alteración.

De manera que una RAM podría considerarse como un tipo especial de EAM en el que puede mostrarse una relación causal entre el fármaco utilizado y el efecto no deseado. Por otro lado, y a diferencia de los EAM, el término “Efecto Secundario”

incluye a todas aquellas alteraciones que el fármaco genera en el paciente, incluidos algunos efectos beneficiosos adicionales del fármaco, un ejemplo sería la Hipertrichosis tras el consumo de Minoxidil, como agente vasodilatador en casos de hipertensión grave, en pacientes con alopecia, o el uso de los corticosteroides para estimular el apetito, en los pacientes oncológicos.

Un aspecto clave de las reacciones adversas y nexos común de numerosos estudios, es su potencial condición de evitabilidad en un gran número de casos, siendo necesaria la implementación de estrategias vinculadas a la vigilancia que maximicen la prevención de riesgos, como es el objeto de las actividades de la farmacovigilancia (33).

I.2. Clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos

Las reacciones adversas suelen clasificarse por su causa y gravedad, aunque existen también otros criterios de clasificación como su localización o los mecanismos de acción involucrados en la respuesta anormal al fármaco, que se exponen a continuación (34-36):

- **I.2.1. Por la causa**

La clasificación de acuerdo a la causa abarca dos grandes grupos, según la clasificación de Rawlins y Thompson (1977), RAM tipo A y tipo B; a continuación Page and cols. (1985) propusieron la clasificación de cuatro categorías tipo A, B,C,D

y más tarde Edwards y Aronson (2000), incluyeron las categorías E y F de acuerdo con las palabras en inglés, que caracterizan a cada tipo de reacción (35). Esta última clasificación es la siguiente:

1.- RAM Tipo A o “Augmented”. Son reacciones dependientes de la dosis y bastante predecibles. Constituyen aproximadamente el 80% de las RAM conocidas y suelen asociarse al aumento del efecto farmacológico primario del medicamento, ejemplo de este tipo son las hemorragias diversas al usar anticoagulantes. Son predecibles, se relacionan con la dosis y generalmente son leves, aunque pueden llegar a ser graves o incluso fatales (hemorragia intracraneal por Warfarina). Tales reacciones suelen deberse a una inadecuada dosificación, especialmente cuando está afectada la vía de eliminación normal del fármaco. Las reacciones menores de este tipo suelen llamarse “efectos colaterales” y se manejan a través de la reducción de la dosis del fármaco y/o suspensión temporal del mismo. Este tipo también incluye aquellos que no están relacionados con el fármaco, como por ejemplo la mucositis en pacientes tratados con quimioterapia.

2.- RAM Tipo B o “Bizarre”. Estas reacciones son independientes de la acción farmacológica del medicamento, y no dependen de la dosis administrada. Son poco comunes, impredecibles y suelen tener tasas de mortalidad elevadas. Pueden deberse a una intolerancia, idiosincrasia o hipersensibilidad resultante de la respuesta inmune. Como ejemplo de este tipo de RAM se encuentran las reacciones anafilácticas tras la administración de Carboplatino. El manejo terapéutico de este tipo de RAM requiere la suspensión inmediata del medicamento, potenciar la medicación previa o la reexposición con protocolos de desensibilización al

medicamento. La mayoría de las reacciones de este tipo probablemente estén mediadas por el sistema inmunitario, especialmente por inmunoglobulinas (IgE).

3.- RAM Tipo C “Chronic”. Son reacciones poco comunes y su mecanismo de aparición se ha asociado con la acumulación de dosis en los tejidos a través del tiempo. Ejemplo de este tipo de reacciones es la nefrotoxicidad por el consumo continuado de analgésicos. El manejo de este tipo de reacción adversa requiere la reducción de la dosis del fármaco o la suspensión paulatina del mismo.

4.- RAM Tipo D o “Delayed”. Son poco comunes y aparecen tiempo después de la administración más o menos prolongado del medicamento. Ejemplo de este tipo es la teratogénesis ocasionada por el uso del Dietilestilbestrol durante el embarazo o la carcinogénesis ocasionada por algunos fármacos, como los utilizados para la terapia de reemplazo hormonal.

5.- RAM Tipo E o “Ending of use”. También son poco comunes, se producen poco después de la interrupción brusca en la administración del fármaco y se deben precisamente a la incapacidad fisiológica o psicológica del paciente de funcionar correctamente sin el mismo. Ejemplo de este tipo de reacciones incluyen el Síndrome de abstinencia a opioides y la Isquemia de miocardio ocasionada por la retirada de β -bloqueantes en sujetos con patología cardiovascular conocida. El tratamiento de este tipo de reacción suele requerir la reintroducción del fármaco y la retirada paulatina del mismo disminuyendo progresivamente la dosis, aumentar el intervalo entre las mismas o una combinación de ambas.

6.- RAM Tipo F o “Failure”. Este último tipo de RAM es relativamente común y es dosis-relacionada. Consiste en el fallo de la terapia por causas desconocidas y/o por interacciones medicamentosas en sujetos polimedicados. El ejemplo más común de este tipo de RAM consiste en el fallo de los Anticonceptivos Orales (ACO) debido a la co-administración de otros fármacos que inducen su metabolización, el manejo de este tipo de RAM es principalmente preventivo y consiste en ajustar la dosis de acuerdo a la farmacoterapia concomitante que recibe el paciente.

1.2.2. Por la gravedad

La OMS define una RAM “grave”, como aquella reacción que es mortal o potencialmente mortal, que ocasiona una discapacidad permanente o significativa o que requiere hospitalización o la prolonga (37). Adicionalmente, el National Cancer Institute (NCI) publica periódicamente una escala que mide la gravedad de las reacciones adversas, que es específica para describir las RAM asociadas a fármacos antineoplásicos. Esta escala es conocida como Common Terminology Criteria for Adverse Events-CTCAE (Anexo **X.10**) y estratifica la intensidad de las RAM en cinco grados: Leve, Moderado, Grave, con riesgo de mortalidad o discapacidad y muerte en función de la afectación según la System Organ Class-SOC, que es el más alto nivel jerárquico del Medical Dictionary for Regulatory Activities-MedDRA. (**Anexo X.6**) (38).

I.2.3. Por la localización

Los eventos adversos pueden ser locales, es decir, encontrarse limitados a un lugar anatómico determinado y específico del cuerpo de quien lo padece, o sistémicos, cuando el medicamento ha ocasionado efectos adversos generalizados en varios tejidos, órganos o sistemas. Por ejemplo, algunos medicamentos antihipertensivos oculares generan efectos sistémicos, aunque se administran localmente como colirios. Esto sucede porque una fracción variable de la dosis del medicamento escapa a la circulación general produciendo efectos específicos en otros órganos y tejidos del paciente alejados del ojo.

I.2.4. Por el mecanismo

A medida que la tecnología biomédica avanza, las RAM dejan de ser consideradas de tipo B (idiopáticas), y pasan a ser clasificadas en cualquiera de los otros grupos, generalmente en el tipo A (Augmented).

Los mecanismos más comunes de generación de las RAM han sido identificados como aquellos producidos por una farmacocinética anormal y aquellos que se originan por efectos sinérgicos tanto con otros fármacos como con la misma enfermedad.

Todos somos conocedores de que la administración de un mismo medicamento en diferentes sujetos, tiene diferentes respuestas debido a las diferencias inter-individuales y esto por sí mismo justifica los distintos esquemas posológicos.

La Farmacocinética de comportamiento anormal, suele deberse a factores genéticos o comorbilidades que modifican las características cinéticas e interacciones de los fármacos(5), estas pueden ser debidas a:

A. Comorbilidades:

Diversas situaciones clínicas y enfermedades, especialmente las que causan insuficiencia cardiaca, renal o hepática, pueden alterar el metabolismo de los fármacos (28). Existen herramientas útiles para conocer el funcionamiento de estos órganos y ajustar las dosis de los medicamentos en consecuencia, como por ejemplo la ecuación de Cockfrot-Gault para la estimación del filtrado glomerular.

B. Factores genéticos:

El metabolismo anormal de los medicamentos también puede deberse a alteraciones hereditarias de los factores de la Fase I (oxidación) o de la Fase II (conjugación) del proceso de eliminación del fármaco. Estas alteraciones que describimos a continuación son estudiadas especialmente por la farmacogenómica(39-40).

B.1. Reacciones metabólicas o de fase I: Durante esta fase interviene el Sistema del Citocromo P450, enzima responsable de las reacciones metabólicas oxidativas. Las enzimas del Citocromo pueden ser inducidas o inhibidas por muchos fármacos, conduciendo a interacciones en las que un medicamento reduce o potencia el efecto terapéutico del otro.

La alteración hereditaria puede afectar la metabolización de fármacos como el bloqueante neuromuscular Succinilcolina. Este medicamento es oxidado por la Butirilcolinesterasa (también conocida como Pseudocolinesterasa) que forma parte del Sistema del C450 hepático.

B.2. Reacciones de conjugación o de fase II: Durante la conjugación actúan algunas transferasas hepáticas cuya estructura podría encontrarse alterada. Entre estas enzimas destaca, por ejemplo, la N-acetiltransferasa que conjuga algunos fármacos transfiriéndoles un grupo acetilo, lo que incrementa su solubilidad y facilita su excreción. La integridad estructural de esta enzima es especialmente importante para eliminar medicamentos como la Isoniacida, la Hidralazina y la Procainamida. También la alteración en la estructura genética de la Tiopurina S-Metiltransferasa puede afectar el metabolismo de medicamentos como la Tiopurina, la Mercaptopurina y la Azatioprina (41).

C. Interacción Negativa con otros medicamentos.

El riesgo de este tipo de interacciones aumenta con la polifarmacia. Las interacciones pueden ser causa de fracasos terapéuticos y/o daños iatrogénicos. Algunos medicamentos sufren una descomposición no metabólica pH dependiente, ello supone una modificación de la cantidad absorbida, que va a depender del pH del lugar de absorción(42). Como ejemplo de este tipo de reacción podría señalarse a los fármacos que reducen el pH estomacal (antiácidos e inhibidores de la bomba de protones) los cuales alteran la absorción de la Zalcitabina (hasta un 25% de

reducción en la absorción), el Tipranavir (hasta 25%) y el Amprenavir (hasta un 35%)(43).

D. Unión a proteínas:

Estas interacciones suelen ser transitorias y leves hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio, entre los niveles del medicamento libre en plasma y el del medicamento unido a proteínas (44). Entre éstas, las principales proteínas plasmáticas de unión suelen ser la Albúmina, la Glicoproteína Ácida α -1 y las lipoproteínas. Como ejemplo de estas interacciones son características aquellas de la Warfarina, pero también se observan con otros medicamentos que no sufren metabolismo hepático de primer paso.

E. Interacción anormal con las proteínas del Citocromo P450(45-46)

Algunas reacciones medicamentosas se deben a la interacción anormal con el Citocromo P450 ocasionadas por interrelaciones con otros fármacos, sustancias y/o alimentos. Algunos estudios describen qué condiciones alteran el metabolismo de cada componente del P450. Entre éstos, el subcomponente CYP3A4, que es el más usado por los medicamentos como vía inicial de eliminación, especialmente en los citostáticos como el Tamoxifeno, la Ciclofosfamida y los Alcaloides de la Vinca. La metabolización de estos medicamentos, entre otros, puede verse afectada por los Inhibidores de la Proteasa (Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir y Saquinavir), algunos macrólidos como la Claritromicina, el Cloranfenicol, algunos antifúngicos como el

Ketaconazol y el Itraconazol o antidepresivos como la Nefazodona; o por inductores como la Enzulatamida (un anti-andrógeno de nueva generación aprobado por la FDA en 2012), algunos anti convulsionantes como la Carbamazepina, la Fenitoína, el Fenobarbital, e incluso la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) que afecta de forma significativa la farmacineética del Imatinib e Irinotecan.

F. Efectos sinérgicos.

En este caso los efectos de un fármacos son modificados por la presencia de otro, lo que condiciona la suma de los efectos de los medicamentos implicados, por ejemplo la administración de medicamentos que prolongan el intervalo QT del electrocardiograma (pro-arrítmicos y algunos tipos de antidepresivos), o el aumento de la toxicidad con el uso de la poliquimioterapia.

I.3. Farmacovigilancia.

La farmacovigilancia es una actividad de la salud pública destinada a la identificación de nuevas reacciones adversas, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de medicamentos una vez comercializados. Para garantizar la seguridad en los seres humanos es importante llevar a cabo un seguimiento exhaustivo debido a la falta de información de los fármacos tras su comercialización, como por ejemplo los efectos derivados del uso prolongado, las reacciones menos frecuentes, la utilización en distintas poblaciones a las del ensayo o las interacciones medicamentosas (47).

I.3.1. Imputabilidad de las Reacciones Adversas a Medicamentos

Para poder atribuir un evento adverso a un medicamento concreto, es necesario determinar el grado de asociación con este. La relación causal intenta establecer que un evento A (en farmacovigilancia, el medicamento) y un evento B (la RAM) se encuentran vinculados de tal manera que A precede y causa B. El estudio de tal relación causal es el objetivo y razón de ser de la Farmacovigilancia (48-50).

La relación causal es difícil de establecer en ocasiones y depende de la información disponible, como por ejemplo la secuencia temporal entre la administración y la aparición del evento, que la reacción sea conocida, el efecto de su suspensión, el efecto de su reexposición y los factores contribuyentes, entre otros.

En farmacovigilancia, el primer paso en la evaluación de la causalidad tiene lugar a nivel individual, puesto que la notificación de casos aislados puede enmascarar importantes efectos adversos. Cada notificación espontánea de sospecha de reacción adversa reportada, se evalúa con un algoritmo específico que categoriza la posible asociación causal y determina su grado de relación. En un segundo paso, suele realizarse una interpretación de la información agregada (grupo específico de reacciones adversas para un medicamento determinado) de notificaciones de características similares para generar una hipótesis. El último paso sólo se completa para una minoría de casos, cuando las acciones o medidas se consideran necesarias. A pesar de su importancia, a nivel individual o agregado, la posible causalidad identificada es provisional. Un análisis más profundo del informe

individual dependerá también del conocimiento vigente del medicamento y otras informaciones disponibles.

I.3.2. Detección de Señales

El principal método utilizado para la recogida de información sobre la toxicidad de los medicamentos, tras su aprobación, es la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas. La información notificada por los profesionales, industria y pacientes, almacenada en la base de datos de farmacovigilancia española FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas), es analizada en busca de señales que sugieran la posible asociación causal entre un medicamento y un evento adverso desconocido o inesperado. Una RAM, con análisis causal positivo, no descrita en la ficha técnica del medicamento, o cuyas características difieran de los descritos en ellas, se considera con carácter general una señal (posible relación causal entre una reacción adversa desconocida a un medicamento). La base europea de reacciones adversas se denomina "Eudravigilance", ambas, la española y la europea están reguladas por Vigibase (Base de datos del Centro de Farmacovigilancia) de la OMS en Uppsala (UMC) (52-53).

Para la codificación de las reacciones adversas se utiliza la terminología de la OMS (WHO-ART Adverse Reaction Terminology) o la terminología MEDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), que aporta un lenguaje común reconocido internacionalmente (**Anexo X.6**).

Una “señal”, requiere de datos de muy buena calidad y suficientes para su evaluación y posterior toma de decisiones sobre medidas reguladoras al respecto(54-57). Las señales mas fuertes consisten en varias notificaciones categorizadas como “definitiva” y “probable” y se denominan “casos índice”; los casos con débil o nula asociación no son considerados como una señal. Generalmente hace falta más de una notificación para generar una señal, excepto en los casos graves o cuando se asegura la calidad de procedencia de la información. En el proceso de identificación de señales, el análisis de la imputabilidad (causalidad) es muy subjetivo, pudiéndose utilizar tanto métodos cualitativos como cuantitativos adicionales (58-62).

La detección de señales en farmacovigilancia se considera una actividad para la generación de hipótesis. Estas hipótesis podrían generar estudios adicionales más grandes y especialmente diseñados para verificar la presunta relación. En algunos casos, esta señal es suficiente para una suspensión preventiva de la comercialización del fármaco o incluso su retirada definitiva. No obstante, mientras se llevan a cabo estos estudios, es muy importante que los profesionales sanitarios conozcan la asociación potencial del evento farmacológico y tengan en cuenta la aparición de nuevos casos.

I.3.3 Órganos de monitorización y control.

Muchos países cuentan con sus propios organismos oficiales que monitorizan la notificación espontánea de las reacciones adversas. A nivel internacional, como hemos comentado anteriormente la OMS dirige el Uppsala Monitoring Centre (UCM), la Unión Europea dirige la Agencia Europea de Medicamentos(EMA) , la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos; mientras que en Canadá, la Dirección de Productos de Salud de Canadá hace lo propio, y en Australia, la Administración de Bienes Terapéuticos (en inglés, *Therapeutic Goods Administration* o TGA) lleva a cabo el seguimiento post-comercialización de los productos terapéuticos que se venden al público (no sólo fármacos).

En la actualidad, el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H), coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), agrupa los diecisiete centros regionales (uno por cada comunidad autónoma). Todos los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (CAFV) integran el foro de discusión científica de farmacovigilancia, la actividad principal es la difusión de los sistemas de notificación de tarjeta amarilla y el análisis de las notificaciones recibidas. Desde las primeras etapas del programa de farmacovigilancia en España en 1973, la comunicación por parte de profesionales se consideró fundamental, implementando un programa de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos para detectar efectos no descritos, facilitar información de seguridad y generar hipótesis para la realización posteriores estudios.

I.3.4. Trascendencia de las Reacciones Adversas a Medicamentos.

Las reacciones adversas a los medicamentos son una amenaza para la seguridad de los pacientes y tienen una trascendencia sanitaria y económica considerable porque son responsables de un gran número de ingresos hospitalarios y por lo tanto del aumento de recursos sanitarios.

La literatura dispone de diferentes estudios con estimaciones tanto de incidencia de ingresos, como de los principales medicamentos causantes y su repercusión económica en el sistema sanitario.

En EEUU se estima un coste derivado de los efectos indeseados de los medicamentos cercano a los 76.600 millones de dólares (63). El estudio de Ko Y cols encontró una media de 4.747 dólares, debido al ingreso en pacientes oncológicos (64). El estudio de Gautier estimó un coste medio de 2.800 euros al año debido a ingresos por RAM, señalando la dificultad de comparación debido a la heterogeneidad metodológica de los estudios analizados (65).

Otros estudios como el de Covertino estimaron un coste medio de 2.471 euros por reacción adversa, concluyendo que la prevención daría lugar a importantes ahorros en el sistema (66). El estudio de Such y cols. muestra que en los principales medicamentos encontrados como implicados, los anti infecciosos (17%), fármacos cardiovasculares (15%), antineoplásicos (15%) y analgésicos antiinflamatorios (15%), ocasionaron un aumento de la estancia media de casi cuatro días y un aumento del coste de hospitalización de 17.270 dolares al año (67).

El estudio de Latremoulle-Viau encontró que los eventos adversos en poblaciones oncológicas pueden influir incluso en el curso del tratamiento y comprometer la calidad de vida, estimando un promedio de gasto, condicionado por el tipo de afectación, de más de 1000 dólares (68). Por último citamos el estudio de evaluación de costes de RAM realizado por Vallano y cols donde se identificaron 16 estudios con una mediana de 9 días de hospitalización y un coste asociado muy variable con una mediana de 3.332 dólares (2.262 a 5.456) (69).

Como se desprende de los datos anteriores, no es fácil elaborar comparaciones y proyecciones de costes sanitarios directos y éstos con frecuencia se encuentran sujetos a una variabilidad significativa dada la heterogeneidad de los estudios, lo que hace difícil calcular el impacto económico de las RAM en el sistema sanitario, aunque parece una tarea pendiente y muy necesaria.

1.4. Tratamientos sistémicos actuales contra el cáncer

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo. Según datos disponibles en el programa Globocan de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), el número de casos diagnósticos de cáncer aumentó, de 14 millones en 2012 hasta 18,1 millones en 2018. Los tumores más frecuentes en 2018 a nivel mundial fueron pulmón, mama, colon y recto, próstata, estómago, hígado y esófago (**Figura1**)(70-71).

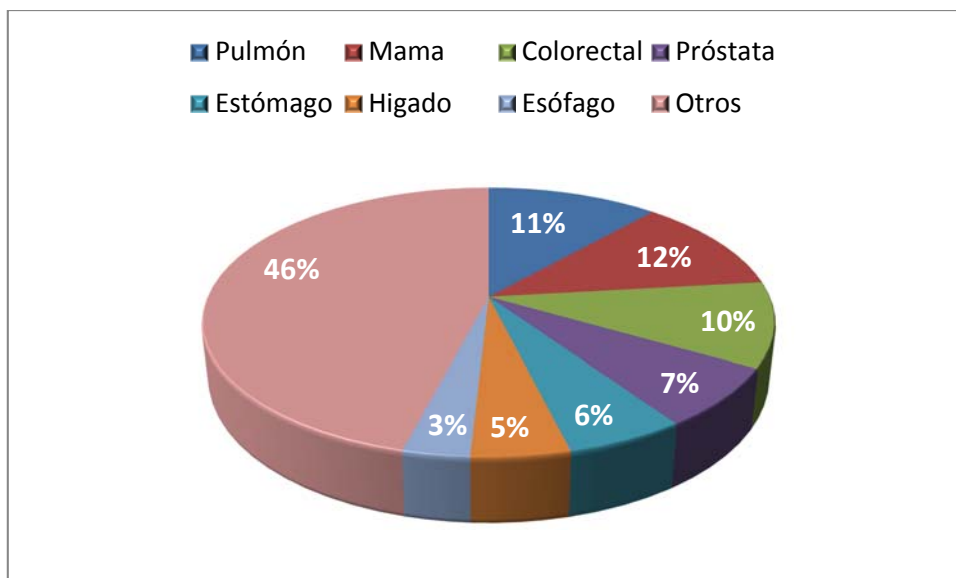


FIGURA 1. TASA MUNDIAL DE CANCER EN 2018. TODOS LOS TIPOS, AMBOS SEXOS Y TODAS LAS EDADES. FUENTE DE DATOS GLOBOCAN 2018.

En España a diferencia de la población mundial y para el mismo periodo, el cáncer colorrectal es el más frecuente, seguido de los tumores de mama, próstata y pulmón con frecuencias similares a la mundial. (Figura 2).

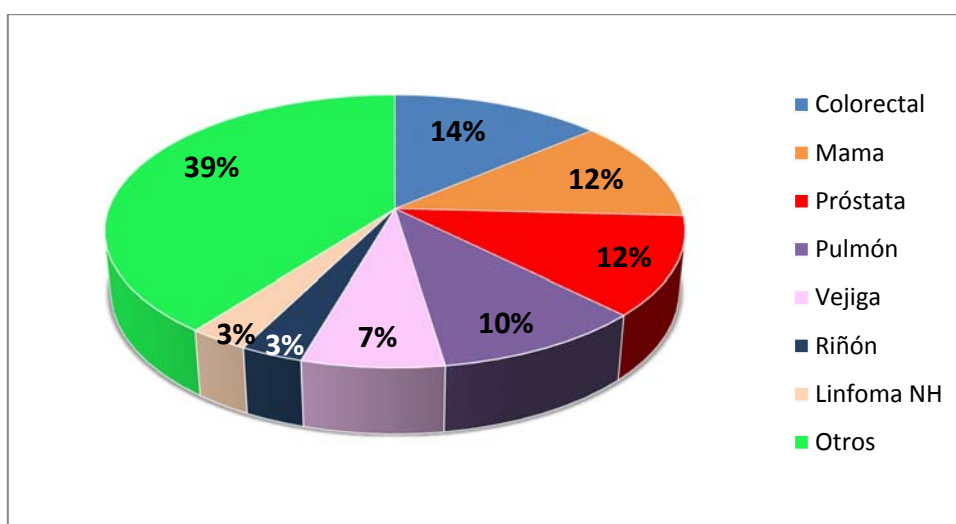


FIGURA 2. TASA ESTIMADA DE INCIDENCIA DE CASOS NUEVOS DE CÁNCER EN ESPAÑA EN 2018: TODOS LOS TIPOS, AMBOS SEXOS Y TODAS LAS EDADES. FUENTE DE DATOS GLOBOCAN 2018

El cáncer se caracteriza por un proceso de crecimiento excesivo y descoordinado de células que invaden y dañan tejidos y órganos. El tratamiento comprende un programa cuidadosamente planificado e individualizado de la terapéutica más adecuada como son la cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia y otras terapias biológicas, elegidas en base a las características del paciente y tumor. La unidad asistencial donde se administran este tipo de tratamientos de no internamiento se denominan Unidades de hospitalización de día.

En concreto, el Hospital de día Oncológico tienen su origen en los años 70 en EEUU en la especialidad de hematología, ante la complejidad de los tratamientos, las frecuentes y discontinuas transfusiones sanguíneas, la dificultad de compaginar el tratamiento con las actividades personales y el aumento de los costes derivados de los ingresos hospitalarios. Estas estructuras surgen con gran capacidad funcional dando soporte a procedimientos diagnósticos y terapéuticos de complejidad variable, sin necesidad de generar un ingreso (79). Las competencias y habilidades desarrolladas por los profesionales son un fiel reflejo de la especialización y especificidad que se precisa para la atención en este tipo de unidades asistenciales(72).

I.4.1 Respecto a la quimioterapia (72-83)

El objetivo de la quimioterapia es eliminar las células tumorales mediante su actividad citolítica, citotóxica y citostática, lo que equivale a curar o dejar libre de enfermedad; cuando esto no es posible, el objetivo será mejorar la calidad de vida.

Hoy en día la mayoría de los esquemas de tratamiento se basan en la poliquimioterapia aumentando el riesgo de toxicidad. Estas combinaciones se fundamentan en la utilización de medicamentos que actúen en diferentes fases del ciclo celular (G_0 , G_1 , S, G_2 y M), fundamentalmente en las células que se encuentran en división, siendo este el motivo por el que afectan a las células que no son cancerígenas. Es importante conocer cómo funciona el ciclo celular para comprender las múltiples asociaciones. Se distinguen los siguientes:

I.4.1.1. Según su actuación en el ciclo de generación celular: Agentes específicos de fase y Agentes específicos del ciclo celular (**AnexoX.8**).

Puesto que la mayoría de los medicamentos citostáticos afectan al ciclo celular, tendrán mayor efecto cuanto mayor sea la fracción de crecimiento (proporción de células que se encuentran en división), teniendo menor efecto en la fase G_0 o de Reposo (84-89).

La acción de los agentes específicos de ciclo, requiere que las células estén en división y pasen por las diversas fases del ciclo celular. Los fármacos que actúan en la fase S, son por ejemplo los antimetabolitos y en la fase M, los alcaloides de la Vinca. Existen otros tipos de medicamentos que actúan en el ciclo,

independientemente de la fase en la que se encuentren, como por ejemplo los derivados del platino.

I.4.1.2. Según su mecanismo de acción:

A. AGENTES DE INTERACCIÓN DIRECTA CON EL ADN (90-92).

A.1. Formadores de puentes de ADN:

ALQUILANTES

Estos interfieren directamente con la formación de la doble hebra de ADN, al reaccionar químicamente con ésta y formar puentes cruzados de metilo entre las bases nitrogenadas. Estos puentes covalentes entre las hebras hijas impiden que ambas cadenas de ADN se separen durante la mitosis, lo que resulta en un fallo de la división celular. Este grupo de medicamentos incluye los alquilantes clásicos como la Ciclofosfamida, Ifosfamida, y las Nitrosureas como la Carmustina, Estreptozocina, etc...

INTERCALANTES

Actúan de manera similar al grupo anterior, pero se unen directamente a las bases nitrogenadas de cada cadena sin formar puentes entre ellas; de esta manera también se evita la replicación del ADN al detener la escisión en sus dos cadenas

hijas. Entre los medicamentos de este grupo se encuentran los compuestos de platino (Cisplatino, Oxaliplatino y Carboplatino) que actúan por unión específica a la Guanosina, formando un compuesto combinado de ADN.

ANTIMETABOLITOS

Funcionan a nivel de la síntesis de ADN o su replicación, interfiriendo con la incorporación de las bases nitrogenadas (Citosina, Timina, Adenina y Guanina) a los ácidos nucleicos. Estos medicamentos se pueden clasificar a su vez en dos grupos:

- Medicamentos basados en la **modificación química de una base nitrogenada** para que ésta se incorpore al ADN en lugar de la base verdadera. Así se evita la replicación precisa de la base complementaria en la secuencia complementaria de la cadena contraria. El 5-Fluorouracilo (5FU) es el ejemplo clásico de este mecanismo de acción que se encuentra disponible en forma de pro fármaco para administración oral, la Capecitabina (Xeloda®). Otros ejemplos de este grupo incluyen la Gemcitabina, Citosina Arabinósido y Fludarabina. Además del modo de acción descrito de éstas drogas también muestran formas complementarias de acción; por ejemplo el 5FU inhibe la Timidina Sintetasa y la Gemcitabina inhibe la Ribonucleótido Reductasa.
- Medicamentos que **inhiben la reducción del ácido fólico**. El ácido fólico es esencial para la transferencia de grupos metilo en la síntesis de ADN, sin embargo, para cumplir su función metabólica éste debe reducirse a

tetrahidrofolato (a partir del dihidrofolato metabólicamente inactivo). El Metotrexato es un ejemplo de este tipo de medicamentos.

A.2. Antibióticos antitumorales e inhibidores de la Topoisomerasa (IT)

Los antibióticos antitumorales son sustancias producidas por bacterias, que provocan la rotura en la cadena de ADN, como la Doxorrubicina o la Bleomicina.

Las topoisomerasas modifican las enzimas que controlan el enrollado de las moléculas de ADN. En la actualidad se reconocen dos tipos principales de topoisomerasas (TI), denominadas clase I y II. El grupo de drogas de la Camptotecina que incluye el Topotecan y el Irinotecan son TI tipo I, mientras que las Podofilotoxinas, Etopósido y Tenipósido, son TI tipo II.

B. AGENTES INHIBIDORES DEL HUSO MITÓTICO (93)

La mitosis requiere la formación del Huso Mitótico para clasificar y lograr el movimiento de los cromosomas posterior a la replicación del ADN. La formación de este Huso puede verse afectada a través de dos mecanismos:

- **INHIBIDORES DE LA FORMACIÓN DEL HUSO.** Estos medicamentos inhiben la formación del Huso Mitótico desde las primeras fases de su formación, y entre ellos se encuentran los alcaloides de la vinca (Vincristina, Vinblastina y Vindesina).
- **INHIBIDORES DE LA POLIMERIZACIÓN DE TUBULINA.** Estos medicamentos inducen errores y defectos en la formación del Huso Mitótico y, por lo tanto,

inducen a la muerte celular. En este grupo se cuentan los taxanos, como el Paclitaxel y el Docetaxel.

La formación de los microtúbulos que conforman el Huso Mitótico también se ve afectada por los derivados de la podofilotoxinas, por lo tanto, el Etopósido y el Tenipósido actúan en dos fases de la división celular: inhiben la formación del huso mitótico, y además inhiben la Topoisomerasa (mecanismo de acción más conocido y por el cual se los conoce).

I.4.2. Respecto a la hormonoterapia

Un porcentaje considerable de tumores se originan sobre tejidos hormonalmente dependientes, y por lo tanto de manejo endocrino. Considerándose este tratamiento de elección en algunos tipos de neoplasia como la mama y la próstata(94). En este caso el mecanismo de acción dependerá de la expresión de los receptores específicos y de la unión con la hormona. En este grupo encontramos los estrógenos, progestágenos, andrógenos y moduladores y bloqueantes de los receptores de estrógenos, inhibidores de la aromatasa y análogos de la LHRH, entre otros (95).

I.4.3 Respecto a la inmunoterapia y terapias biológicas

La inmunoterapia ejerce su acción antitumoral estimulando la respuesta inmunológica del individuo pudiendo ser utilizada durante periodos prolongados. La eficacia tanto en monoterapia como combinada ha sido ampliamente demostrada en varios estudios. La toxicidad de esta, suele ser menor que con otros tratamientos convencionales (5-15%), sobre todo como tratamiento único.

Es un prometedor largo camino, para estas terapias inmunológicas, con desarrollos como el de las nuevas vacunas de antígenos del tumor y el tratamiento basado en células CART-T (Chimeric Antigen Receptor) en las que se modifican las células inmunitarias (células T que se extraen del paciente mediante leucoaféresis) y tras su manipulación en el laboratorio (terapia génica), se re-infunden en el paciente para combatir el tumor. Estas terapias se utilizan en tipologías concretas (96-97).

INHIBIDORES DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL.

Un inhibidor es una sustancia que bloquea la comunicación intra e intercelular. El bloqueo de estas señales puede afectar a la célula que se desencadenan a través de la interacción de un mediador-receptor situado en la superficie o en el núcleo celular. Cuando estas interacciones se producen en la superficie celular, la proteína Tirosina Kinasa se considera el componente clave de la transducción de estas señales al interior de la célula. Estas moléculas de bajo peso inhiben la actividad de

la Tirosina Kinasa, bloqueando las vías de transducción de señales. Esto es particularmente relevante para aquellos procesos celulares desencadenados por el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico- EGFR (del inglés *Epidermic Growth Factor Receptor*) y de aquellos factores relacionados con la Angiogénesis-VEGF (del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*) y el PDGF (del inglés, *Platelet-Derived Growth Factor*) (98).

Por tanto, los receptores de esos tres factores de crecimiento constituyen un objetivo potencial para el desarrollo de medicamentos antitumorales. Estos medicamentos, relativamente nuevos, actúan principalmente a través de la inhibición de la Tirosina Kinasa, e incluye al Imatinib, Gefitinib, Sorafenib y Sunitinib.

MEDICAMENTOS QUE INDUCEN APOPTOSIS

Una nueva clase de terapias biológicas son los inhibidores de proteosomas. Los proteosomas son grandes complejos proteicos dentro de la célula, que regulan la degradación y eliminación de proteínas. Los inhibidores de los proteosomas han demostrado mejorar la apoptosis al alterar la degradación ordenada de las proteínas que controlan el ciclo celular. El agente más exitoso en este grupo es el Bortezomib, que es un medicamento aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple recurrente(99).

La formación de nuevos vasos sanguíneos constituye un requisito previo y esencial para que los tumores permanezcan viables y mantengan su ritmo de crecimiento. El VEGF es un componente importante para este proceso. Los vasos sanguíneos tumorales difieren de los normales porque poseen un crecimiento poco estructurado, con un flujo controlado principalmente por las fluctuaciones que experimenta la presión intersticial. De este modo tanto los vasos sanguíneos existentes, como la inhibición de la formación de estos (angiogénesis) son otro de los objetivos para reducir o inhibir el crecimiento tumoral (100).

Entre estos fármacos se incluye el Bevacizumab, que es un anticuerpo monoclonal contra el receptor del VEGF y el Sorafenib que inhiben la transducción de señal de este receptor al bloquear su dominio Tirosina Quinasa.

Además de los inhibidores de la angiogénesis antes comentados, se han desarrollado una segunda clase de agentes dirigidos a la vasculatura tumoral, denominados Agentes Descriptores Vasculares-VDA (por las siglas en inglés de *Vascular Disrupting Agents*) que actúan provocando un cierre agudo de los vasos sanguíneos circundantes. En este grupo de fármacos se encuentran el Fosfato de Combretastatina-4, selectivo de los vasos tumorales sus análogos (101-102).

I.5. Eficacia y Toxicidad de los Agentes Quimioterapéuticos

Aunque, en principio, todas las células cíclicas deben ser sensibles a los fármacos que actúan sobre el ciclo celular; en la práctica, la quimioterapia sólo resulta ser moderadamente efectiva para la mayoría de las patologías oncológicas conocidas.

En general los factores que pueden influir en la respuesta a un tratamiento son muy variados lo que explica la diferente respuesta con igual tratamiento. Algunas de las razones obedecen tanto a la farmacocinética y farmacodinámica, como a la activación o desactivación de estos dentro en las células tumorales (103-106).

La eficacia se define como el grado en que un medicamento origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado (107).

La eficacia de los tratamientos también se relaciona con la sensibilidad a los diferentes agentes quimioterapéuticos (Anexo **X. 9**):

- Neoplasias altamente sensibles a la quimioterapia, consideradas como el tratamiento de elección.
- Neoplasias moderadamente sensibles a la quimioterapia, en las cuales los agentes quimioterapéuticos se utilizan como tratamiento coadyuvante, y que requieren de su combinación con otros tratamientos como por ejemplo la radiación.
- Neoplasias con baja sensibilidad a la quimioterapia, con un limitado valor para el tratamiento de la enfermedad.

La eficacia de la respuesta a un tratamiento oncológico se mide a través de métodos como el “RECIST” (del inglés *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* *Criterios de Valoración de Respuesta en Tumores Sólidos*) que determina la respuesta terapéutica a través de estudios de imagen, generalmente Tomografía Computerizada (TC) o Resonancia Magnética Nuclear (RNM). Las lesiones diana escogidas se someten al seguimiento a partir del estudio basal o primario (108-111). Las categorías de los criterios RECIST se exponen a continuación:

- Respuesta Completa (*Complete Response* o CR): resolución completa de la enfermedad clínicamente detectable.
- Respuesta Parcial (*Partial Response* o PR): reducción de al menos 30% de la suma de los diámetros de las lesiones.
- Enfermedad Estable (EE) (*Stable Disease* o SD): pequeños cambios con respuesta menor que la observada en el grupo anterior o sin progresión
- Enfermedad Progresiva (*Progressive Disease* o PD): aumento del diámetro mayor del tumor principal de al menos un 20% durante el período de observación. o el desarrollo de nuevas lesiones (metástasis).

Durante los ensayos clínicos, a menos que un agente o combinación de medicamentos logre una Respuesta Completa (CR) en una proporción significativa de pacientes, es poco probable que tenga algún impacto en la supervivencia total cuando sea usado para tratar esa misma condición, en la población general (112).

La toxicidad asociada al tratamiento puede influir en la calidad de vida de los pacientes y suponer un riesgo importante para la seguridad. La principal limitación

del uso de la quimioterapia antineoplásica es su baja especificidad, con la toxicidad resultante para los tejidos normales. No obstante, cuando estos medicamentos son usados dentro de límites y en condiciones definidas, las células normales se recuperan; siendo necesario para esta ventana de recuperación que los fármacos quimioterapéuticos se administren intermitentemente. Así, muchos esquemas de tratamiento quimioterapéutico establecen la administración de los citotóxicos en intervalos de 3-4 semanales con reposo o descanso entre cada ciclo. Sin embargo en ocasiones disminuir el tiempo entre ciclos de quimioterapia puede incrementar la eficacia y por el contrario existe evidencia de que disminuir la dosis o incrementar el periodo entre los ciclos disminuye la eficacia en neoplasias de mama, colorrectal y pulmón entre otros (113).

En cada ciclo de quimioterapia los efectos tóxicos son evaluados, conocer los efectos asociados permite prevenir su aparición o tener un adecuado control de los mismos. Las toxicidades más comunes suelen ser la hematológica (neutropenia, anemia, trombocitopenia), cutánea, gastrointestinal y renal (114-115).

Con carácter general, se tiene en cuenta que a igual efectividad, siempre se deben asociar los fármacos menos tóxicos y con distintos mecanismos de acción; respetando los intervalos de recuperación medular.

La toxicidad va a depender de los fármacos utilizados y del estado general del paciente, algunos estudios muestran como la toxicidad hematológica y cardiotoxicidad aumenta en pacientes mayores (116). En general la toxicidad y la repercusión en el paciente, serán siempre factores a tener en cuenta a la hora de la elección de los diferentes esquemas terapéuticos contra el cáncer (117).

II. Justificación

El continuo desarrollo de medicamentos en oncología exige disponer de información continuamente actualizada, sobre los distintos patrones de comportamiento de los fármacos en situaciones reales. Los medicamentos antineoplásicos se acompañan de diferentes grados de toxicidad, que originan efectos a menudo inesperados e inespecíficos de complicada identificación y manejo. Las reacciones adversas a medicamentos se encuentran entre las causas más frecuentes de ingreso hospitalario, repercuten en el ajuste terapéutico y generan un elevado impacto en los costos para el sistema sanitarios. Varios estudios además estiman que un porcentaje elevado de estas reacciones podrían evitarse.

La vigilancia de los medicamentos tras su comercialización es necesaria para mejorar la calidad asistencial y garantizar la seguridad de los pacientes. La manipulación de los medicamentos antineoplásicos con estrecho margen terapéutico y toxicidad potencialmente alta, requiere de profesionales cualificados para administrar cuidados de máxima calidad y eficiencia.

Los profesionales sanitarios están obligados a notificar a las autoridades sanitarias, las sospechas de reacciones adversas graves detectadas durante su práctica habitual, como método eficaz para generar alertas sobre posibles riesgos asociados. La detección y posterior notificación de los eventos adversos, a través de los cauces adecuados, ayudará a los investigadores a desarrollar medicamentos cada vez más

eficaces, menos tóxicos y con mejores perfiles de seguridad y a los profesionales para aumentar los conocimientos necesarios para el correcto seguimiento farmacológico.

En la actualidad los medicamentos antineoplásicos se administran principalmente, a través de los Hospitales de día que se constituyen como unidades asistenciales en régimen ambulatorio, que evitan hospitalizaciones innecesarias y permiten una mejor conciliación familiar y laboral de los pacientes. Los profesionales de enfermería, responsables de la ejecución del procedimiento de administración, se convierten en una parte esencial en la vigilancia de los efectos farmacológicos, identificación y control de los efectos indeseados. Pero para prevenir el riesgo es imprescindible primero conocerlo.

Por ello creemos que es necesario caracterizar en condiciones reales, las reacciones adversas ocurridas durante la administración de medicamentos antineoplásicos, a través de la información reportada por los profesionales de enfermería.

Rediseñar pues los sistemas, en función del riesgo de los medicamentos, se constituyen como la piedra angular de la efectividad y seguridad del paciente oncológico en el proceso de administración de medicamentos en régimen ambulatorio.

El conocimiento de determinados patrones predictivos, refuerza el valor de las decisiones basadas en la evidencia y no sólo en la experiencia. De esta manera podremos mejorar los modelos organizativos de estos hospitales, detectando áreas

de mejora y rediseñando circuitos que permitan mejorar la eficiencia y el rendimiento.

Por todo lo anterior y dada la complejidad de los esquemas de tratamiento, polifarmacia y comorbilidades asociadas en este tipo de pacientes, el presente estudio plantea como fin último conocer la frecuencia y las características de los pacientes y medicamentos que han causado una reacción adversa en la población seleccionada, con el propósito de mejorar el nivel de conocimiento de los profesionales y pacientes, fortalecer los niveles de competencia profesional y aumentar la seguridad en los cuidados.

III. Objetivos

II.1.- General.

Cuantificar y caracterizar las reacciones adversas medicamentosas inmediatas en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica en el Hospital de día oncológico.

IV.2.- Específicos

Describir las características de los pacientes y de los medicamentos administrados.

Describir la influencia de algunos factores sociodemográficos, clínicos, conductuales y de tipo farmacológico, en la aparición de reacciones adversas inmediatas de medicamentos quimioterápicos

Describir la tipología de los pacientes proclives a tener reacciones adversas a medicamentos consideradas como graves.

IV. Metodología

III.1. Diseño

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo en el que se revisaron y caracterizaron todos los registros de sospecha de reacción adversa inmediata a medicamentos antineoplásicos, detectados en el Hospital de día oncológico del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2017.

III.2. Población

La población objeto de estudio queda representada por la totalidad de pacientes con sospecha de reacción adversa inmediata, relacionada con la infusión intravenosa de medicamentos antineoplásicos, ocurrida en el entorno asistencial del Hospital de día oncológico que consta de dieciséis puestos asistenciales, en horario de 8-21 horas de lunes a viernes y sábados de 8-15 horas.

Se tuvieron en cuenta los siguientes **criterios de inclusión**:

El paciente debe ser mayor de dieciocho años en el momento del estudio.

El paciente debe haber padecido cualquier enfermedad oncológica activa, independientemente de su estadio de evolución clínica, localización primaria, tejidos u órganos afectados, etc.

La enfermedad oncológica señalada deberá ser tratada únicamente con quimioterapia antineoplásica intravenosa en el momento de la RAM.

La sintomatología sospechosa de reacción adversa debe haberse desarrollado dentro del periodo de estudio y del marco asistencial de la unidad.

La historia clínica del paciente debe estar disponible.

III.3. Recogida de la información

Para la selección de casos del estudio se revisaron los registros de sospecha de RAM del Hospital de día oncológico, ocurridos durante los años 2013-2017 y se consultaron sus correspondientes historias clínicas. Se solicitó información farmacológica al Servicio de Farmacia hospitalaria, mediante la solicitud pertinente. El registro de información referente a la RAM forma parte de la historia del paciente y es cumplimentada por los enfermeros de la unidad. La información registrada incluye datos relacionados con el diagnóstico, medicación administrada y características de la RAM.

La información relativa a cada paciente se recogió a través de un cuestionario diseñado para la recogida de datos y posterior análisis (**Anexo X.3**). Los datos identificativos de los pacientes se sustituyeron por un número de orden para su

anonimización, por un profesional administrativo no vinculado al estudio. La revisión de los registros de RAM y de las historias clínicas se llevó a cabo por el autor durante los meses de marzo a julio de 2018.

La unidad de estudio fueron las sospecha de reacción adversa ocurridas (Pacientes-RAM) durante el proceso de administración de quimioterapia antineoplásica. De este modo hay pacientes con una o varias RAM.

III.4. Descripción de las variables y sus categorías:

Las fuentes de información necesarias para la cumplimentación del formulario, como hemos comentado, provienen de los registros de RAM, de la historia clínica del paciente y del Servicio de farmacia del hospital. El cuestionario se distribuye en cinco grandes grupos: variables demográficas, hospitalarias, de comorbilidad y diagnóstico clínico, farmacológicas y de la reacción adversa.

Como variable principal o de interés elegimos el criterio “gravedad” de las reacciones adversas por su repercusión sobre el paciente.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Los datos recogidos son los siguientes:

Edad: Referido al tiempo de existencia transcurrido a partir del nacimiento de los pacientes que intervienen el estudio.

Género: Referido a la división del género humano en dos grupos: hombre o mujer.

1= Hombre

2= Mujer

Superficie corporal: Referido a la medida o cálculo de la superficie del cuerpo humano, expresado en m² a través de la fórmula de Dubois y Dubois. Superficie corporal (m²)= 0,20247 x altura (m)^{0,725} x peso (kg)^{0,425}.

Etnia: Referido a una comunidad humana que comparte un conjunto de rasgos de tipo socioculturales:

1= Caucásica

2= Asiática

3= Africana

4=Otros

VARIABLES HOSPITALARIAS

Fecha de atención: Referido al momento de la RAM.

Motivo de atención: Referido a la causa por la que es atendido en el hospital de día y al grado de complejidad del tratamiento. El grado de complejidad queda definido por la duración prevista del tratamiento que tiene en cuenta la ficha técnica del medicamento, pero puede estar aumentado por otros motivos (reacción adversa previa que precisa administración más lenta, el estado del paciente y mejor tolerancia, entre otras).

1= Quimioterapia (Qt) de alta complejidad (más de 5 horas)

2= Qt de media complejidad (3-4 horas)

3= Qt de baja complejidad (1-2 horas)

VARIABLES DE COMORBILIDAD Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Tipo de neoplasia: Referida a la enfermedad actual por la que se está siendo tratado, según la clasificación CIE-10 (**Anexo X.4**).

Antecedentes relevantes: Referido a los antecedentes médicos y quirúrgicos relevantes del paciente.

VARIABLES DEL FÁRMACO

Grupo terapéutico: Referido a la Clasificación Anatómica Terapéutica Química-ATC según el Centro de Información de Medicamentos-CIMA, de la AEMPS (**Anexo X.5**).

Principio activo: Referido a la sustancia a la cual se debe el efecto farmacológico del medicamento (CIMA).

Número de dosis: Referido al número de ciclo de tratamiento en el momento de la RAM.

Duración estimada: Referido al descrito en la ficha técnica del medicamento (CIMA).

Duración real: Referido al tiempo efectivo (min) de infusión del medicamento.

VARIABLES DE LA RAM

Presentación de la RAM: Referida a la velocidad de instauración.

1= Aguda (de forma súbita o repentina)

2= Gradual (de forma sucesiva y continua)

3= Desconocida (no se tiene información)

Periodo de latencia: Referido al espacio de tiempo desde la exposición al medicamento y la aparición de los síntomas.

Signos y síntomas de la RAM: Referido a las manifestaciones objetivas y elementos subjetivos percibidos por el paciente durante la RAM.

Actuación terapéutica ante la RAM: Se refiere a las acciones terapéuticas tomadas tras el inicio de la reacción (respuesta múltiple):

1= Se detiene el fármaco (interrupción de la infusión).

2= Se reinicia a menor velocidad (se continua la infusión a la misma velocidad)

3= Se reinicia a igual velocidad (se continua la infusión pero más lenta).

4= Precisa vigilancia/ observación adicional en la unidad. (El paciente requiere observación antes de abandonar la unidad).

5= Tratamiento específico (medicamentos).

6= Se suspende (no se reexpone al medicamento por cualquier motivo).

7= Desconocida (no se dispone de información).

8= Ninguna (La RAM no ha precisado ningún tipo de intervención).

Tratamiento médico de la RAM: Se refiere al tratamiento terapéutico y farmacológico empleado para la resolución de la RAM.

Afectación de órganos o sistemas: Referido a la afectación en el individuo utilizando la clasificación MedDRA en los niveles de Clasificación de Órganos y Sistemas- SOC y términos más específicos (nivel “Preferred Term” -PT) (**Anexo X.6**).

Duración de la RAM: Referida al tiempo (minutos) que transcurre desde el inicio de la reacción adversa hasta la eliminación o minoración de los síntomas.

Gravedad de la RAM: Se refiere a la relevancia, grado de la reacción adversa:

1= **Leve** (no complica la enfermedad primaria, no requiere tratamiento, el medicamento no debe ser suspendido).

2= **Moderada** (existen síntomas y signos claros pero no están afectados órganos vitales).

3= **Grave** (cualquiera de los siguientes supuestos).

- Mortal
- Pone en peligro la vida del paciente
- Precisa ingreso hospitalario
- Prolonga la hospitalización
- Produce discapacidad/incapacidad persistente o significativa.
- Ocasiona anomalías o déficits congénitos

- Enfermedad o Síndrome médicamente significativo o importante.

Efecto de la reexposición al medicamento: Referido a la respuesta del paciente tras volver a infundir al individuo la misma sustancia sospechosa de reacción adversa.

1= Reexposición positiva (se reexpone al medicamento y reaparece RAM).

2= Reexposición negativa (se reexpone al medicamentos y no reaparece RAM).

3= No hubo reexposición o se desconoce si la hubo.

Desenlace de la RAM: Referido a las consecuencias sobre el paciente.

1= Recuperado/Resuelto.

2= En recuperación/Resolución.

3= No recuperado/No resuelto.

4= Recuperado/Resuelto con secuelas.

5=Mortal.

6= Desconocido

Reacción adversa esperable: Se refiere a si la naturaleza o gravedad de la reacción adversa, se corresponde con la información descrita en ficha técnica del Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA).

1= Sí

2= No

Motivo de alta: Se refiere al motivo por el que paciente abandona el Hospital día:

1=Fin de cuidados

2=Voluntaria

3=Fallecimiento

4=Traslado al Servicio de Urgencias

Causalidad: Referido a la imputabilidad de la reacción, se aplicó el método de Karch y Lasagne (**Anexo X.7**).

1= Definitiva.

2= Probable.

3= Posible.

4= Condicional.

5= No relacionada.

Notificación SEFV-H: Referido a la notificación por parte del profesional al Servicio Español de Farmacovigilancia- de medicamentos de uso humano- SEFV-H.

1= Sí

2= No

III.5. Procesamiento de Datos y Análisis Estadístico

Esta base de datos quedó alojada en el servidor del hospital, permitiendo el acceso exclusivamente a los usuarios autorizados para garantizar la confidencialidad. Se

procedió a la anonimización de los datos identificativos mediante la asignación de un código numérico.

Los cálculos estadísticos se ejecutaron empleando el paquete de programas estadísticos *SPSS Statistics*® para Windows 10®. La versión de este *software* a utilizar corresponde a la última versión estable de la misma, v.25.0.

Todos los gráficos se elaboraron con el programa informático Microsoft office 2013. Se realizó la estadística descriptiva y porcentual de todas las variables incluidas en el estudio utilizando medidas de frecuencia absoluta.

Se utilizaron técnicas estadísticas de análisis univariante, bivalente y árbol de clasificación. Se contrastaron todas las variables independientes del estudio con la variable dependiente “gravedad”, para establecer las posibles asociaciones entre las mismas.

El análisis de los datos se efectuó mediante la elaboración de tablas para la comparación de las distribuciones de frecuencia para las distintas variables, a las que se aplicó el estadístico de prueba Chi-cuadrado (χ^2) con k-1 grados de libertad, y el test exacto de Fisher para determinar si se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos: 1. Tipo de RAM grave y 2. Tipo de RAM no grave. Se han considerado como estadísticamente significativos aquellos valores de los test que señalan valores de p iguales o inferiores a 0,05.

Para realizar el análisis bivalente se han agrupado algunas de las categorías de determinadas variables, cuyos resultados en las pruebas de contraste eran significativos ($p < 0,05$) en dos únicas categorías, esto es, se han convertido en

variables dicotómicas a fin de dotar a la asociación de mayor potencia estadística, con el mismo estadístico (Chi-cuadrado χ^2).

Con el objetivo fundamental de tomar decisiones de gestión clínica dentro de los hospitales de día, utilizamos la técnica estadística de los árboles de clasificación (AC) o árboles de decisión. Esta técnica nos permite tomar decisiones “mas acertadas” desde el punto de vista probabilístico y también clínico, porque permite clasificar los casos de RAM en grupos, describiendo las relaciones con las variables independientes y pudiendo visualizar el comportamiento de la variable de interés (gravedad de las RAM), frente a otras variables.

Los AC permiten asignar a los individuos a las distintas categorías o valores de una variable objetivo o, si se prefiere, obtener segmentos a partir de un conjunto de variables de clasificación, detectando relaciones no lineales. No suponen modelos estadísticos “a priori” y posibilitan hallar posibles patrones o perfiles de comportamiento dentro del total de las reacciones adversas registradas.

Se trata de un algoritmo en el cual las distintas divisiones se realizan identificando en cada paso las variables de clasificación que maximizan el Chi-cuadrado (χ^2), es decir permite obtener la máxima información. En otros términos, eligiendo solo las variables más significativas en cada nodo.

Con la finalidad de generar un AC para catalogar diferentes tipologías relacionadas con la gravedad de las RAM, se llevó a cabo un análisis mediante el algoritmo incluido en la aplicación informática SPSS.

El procedimiento excluyó de forma automática cualquier variable sin significación estadística.

III.6. Aspectos Éticos

El estudio se realizó según las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki y Convenio de Oviedo). Siguiendo las directrices sobre estudios de tipo observacional para medicamentos de uso humano, el estudio se presentó al Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Clínico san Carlos (**Anexo X.1**). Se solicitó la autorización y clasificación del proyecto a la Subdirección General de medicamentos de uso humano de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), el dictamen señalaba que el estudio no requería de autorización por organismo competente, proponiendo la clasificación del estudio como “ *Estudio Posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo-*” con código RMM-QUI-2018-01 (**Anexo X.2**).

Los datos de las Historias clínicas y registros del hospital de día, fueron consultados una vez recibido el informe favorable del CEIM para la realización del estudio, el 21 de marzo de 2018.

Únicamente el investigador responsable del estudio conocía los datos (iniciales del paciente y su número de historia) que podían identificar a los pacientes. El nombre y número de historia se separaron del resto del cuaderno, y no fueron introducidos en la base de datos del estudio, identificase mediante un código numérico con la

finalidad de respetar su confidencialidad según establece el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (Reglamento general de protección de datos-RGPD).

V. RESULTADOS

Durante el quinquenio de estudio fueron administradas un total 11.098 sesiones de quimioterapia antineoplásica pertenecientes a diferentes ciclos de tratamiento en el Hospital de día oncológico. De ellas se identificaron 488 diagnósticos de sospecha de RAM en 371 pacientes distintos, de modo que algunos pacientes tuvieron RAM en distintos ciclos de tratamiento o tuvieron más de una RAM en el mismo día.

V.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

V.1.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS

La mediana de **edad** fue de 59 años (rango de 28-88 años). La mayoría de las reacciones se agrupan en torno al adulto maduro de 41 a 50 años (22,39%) y adulto mayor, entre los 51 y 70 años (55,3%); decreciendo notablemente con el aumento de la edad, con alrededor del 17% de casos en mayores de 71 años (**Figura 3**).

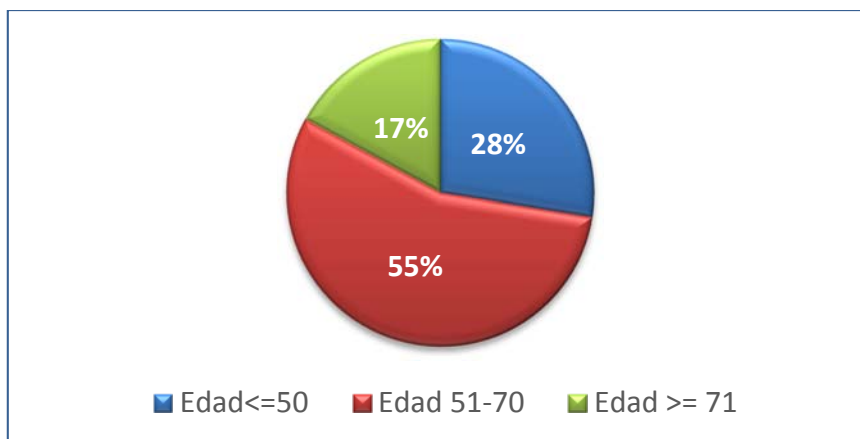


FIGURA 3.DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN SEGÚN GRUPOS DE EDAD.

Del total de las 488 pacientes con reacción adversa a medicamentos 378(77%) casos fueron mujeres (**Figura 4**). La **etnia** mas representada fue la caucásica 420(86%) casos.

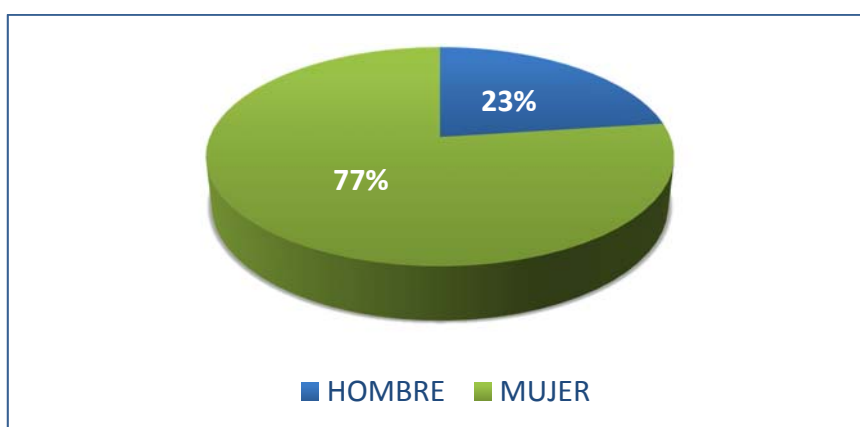


FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN DE LAS RAM POR GÉNERO.

La **superficie corporal** de los pacientes del estudio, necesario para el cálculo de dosis del medicamento, se sitúa entre 1,60-1,89 m² en el 60% de los casos y menor de 1,60 m² en un 25%.

V.1.2VARIABLES HOSPITALARIAS

El **motivo de atención** de los pacientes que experimentaron RAM fue la administración de quimioterapia antineoplásica de alta o media complejidad; el 95% de las RAM ocurren en tratamientos de más de 3 horas de duración (**Figura 5**).

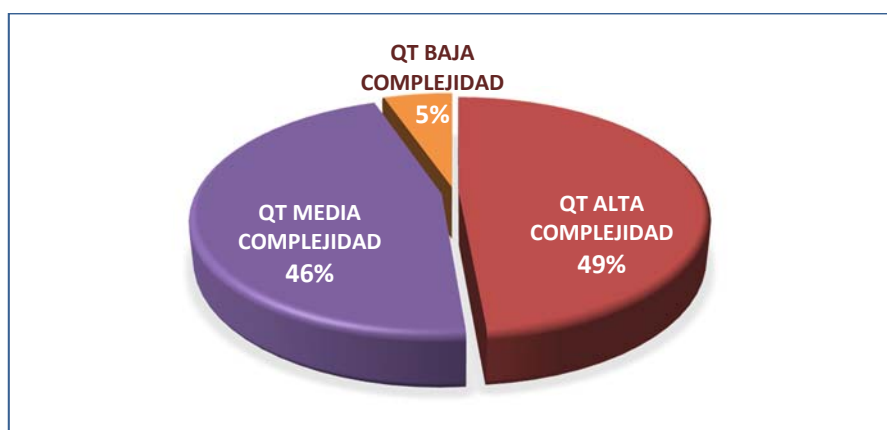


FIGURA 5. DISTRIBUCIÓN DEL MOTIVO DE ATENCIÓN Y GRADO DE COMPLEJIDAD.

La distribución anual muestra un descenso de casos en los casos **de RAM** en los años centrales, en el caso del año 2015 se corresponde con un menor número de tratamientos administrados (**Figura 6**).

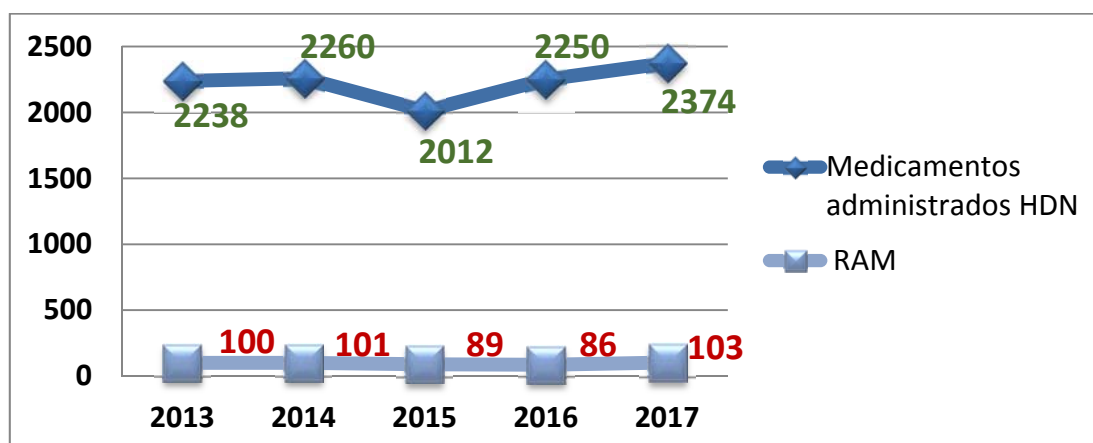


FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN INTERANUAL DEL NÚMERO DE MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS Y CASOS DE RAM.

V.1.3 VARIABLES DE COMORBILIDAD Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO.

Del total de RAM descritas encontramos 15 **tipos distintos de neoplasias**, siendo las más frecuentes las de mama, pulmón, ovario y colorrectal. No se recogieron datos sobre el estadio de la patología en cuestión o la variedad histológica de cada uno de ellos, por lo que sólo se ha realizado una descripción de las neoplasias presentadas por los sujetos de la muestra en base al tejido u órgano primario en el que se originó el tumor, en cualquier caso el especificado en historia clínica por el que estaba siendo tratado.

Del total de tumores, sólo cuatro (neoplasias digestivas C21-C26, de órganos respiratorios C30-C39, de órganos genitales femeninos C50-C58 y de órganos genitales masculinos C60-C63) agrupan el 82,5% de los pacientes que presentaron sospecha de RAM (**Tabla 1**).

TIPO DE NEOPLASIA (CIE-10)	CASOS	FRECUENCIA %
MALIGNAS DE LABIO, CAVIDAD ORAL Y FARINGE (C 00-C14)	13	2,7
DIGESTIVAS (C15-C26)	107	22,5
ORGANOS RESPIRATORIOS E INTRATORÁDICOS (C30-C39)	53	10,9
PIEL(C43-C44)	3	0,6
TEJIDOS CONECTIVOS Y BLANDOS (C45-C49)	3	0,6
MALIGNAS DE MAMA Y ORGANOS GENITALES FEMENINOS (C50-C58)	282	58,1
ORGANOS GENITALES MASCULINOS (C60-C63)	17	3,5
ORGANOS URINARIOS (C64-C68)	5	1

TABLA 1.DISTRIBUCIÓN DE LAS RAM SEGÚN LOS TIPOS DE NEOPLASIA, AGRUPADOS POR CIE-10

Dentro de estas grandes agrupaciones de tumores, las neoplasias de mama (38%), colon + unión recto-sigma (18%), ovario (15%) y pulmón (10%) fueron las más frecuentes (**Figura 7**).

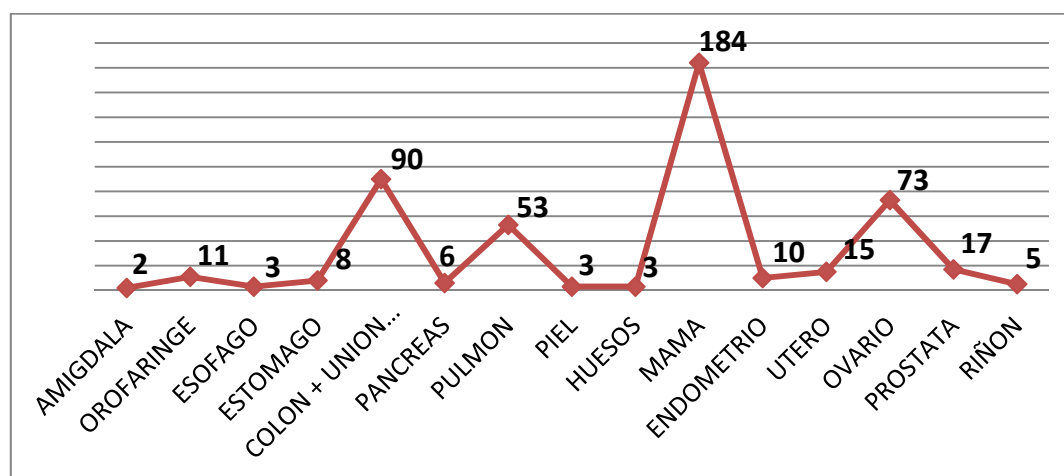


FIGURA 7.DISTRIBUCIÓN TOPOGRÁFICA DEL TIPO DE NEOPLASIA

Los **antecedentes médicos de interés del paciente** reflejan que la condición comórbida más común entre los sujetos es la hipertensión. En segundo lugar, las alergias y las patologías metabólicas. En más de un tercio de los casos destacarlos antecedentes quirúrgicos de apendicetomía y amigdalotomía. Un 34% de los pacientes del estudio eran fumadores (**Figura 8**).

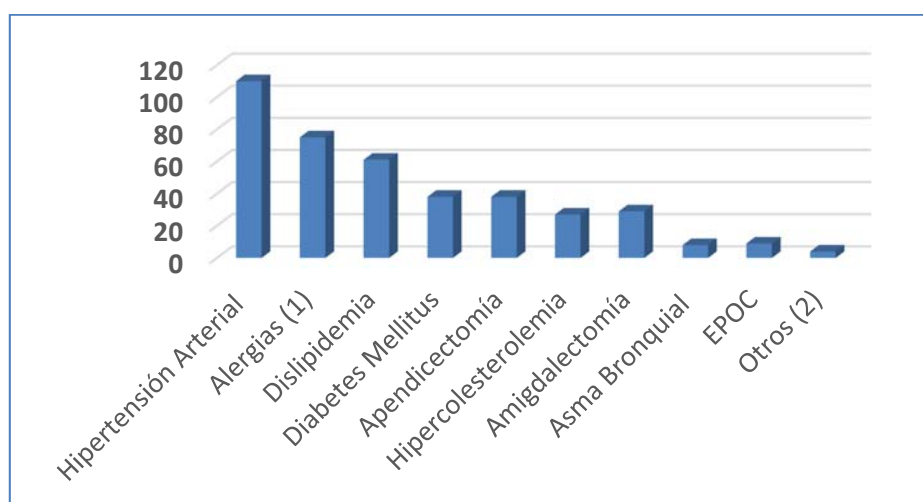


FIGURA 8. ANTECEDENTES DE MÉDICOS O QUIRÚRGICOS

(1) INCLUYE ALERGIAS A MEDICAMENTOS, ALIMENTOS O ELEMENTOS AMBIENTALES.

(2) INCLUYE A PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA, TROMBOEMBOLISMO PULMONAR E HIPO/HIPERTIROIDISMO

V.1.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS MEDICAMENTOS

Dentro del **grupo terapéutico**, los taxanos causaron 247 casos (50,6%) de RAM, también destacaron los derivados del platino 176 (36,3%), seguidos de lejos de los anticuerpos monoclonales 36 (7,4%) y de las antraciclinas 13 (2,7%) (**Figura 9**).

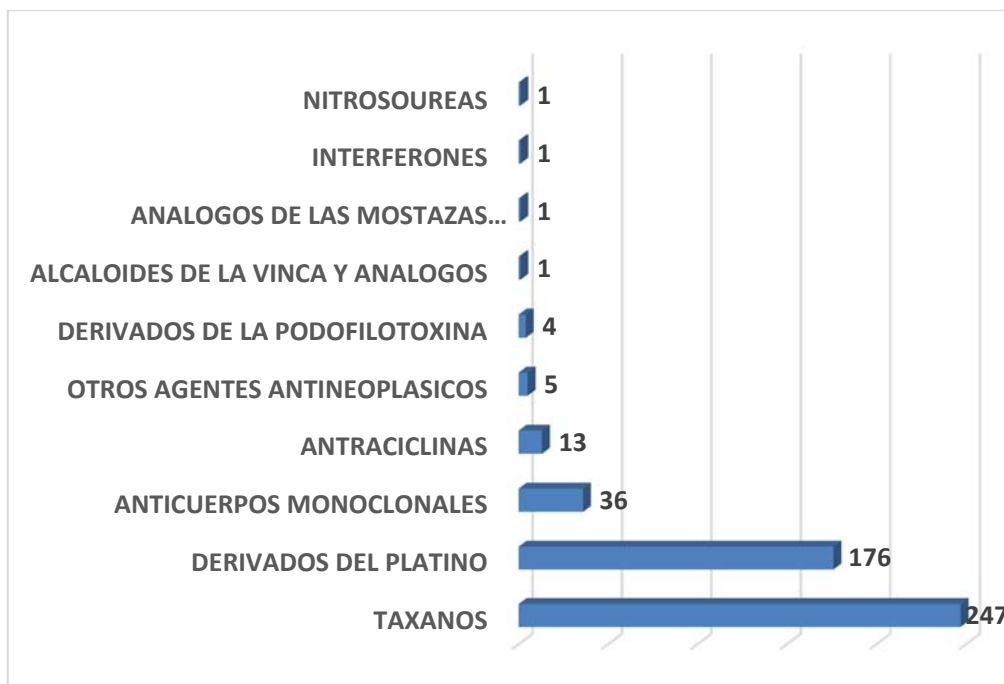


FIGURA 9. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE RAM POR GRUPO TERAPÉUTICO

En relación al **principio activo** involucrado los fármacos Docetaxel 147 (30,1%), Oxaliplatino 97 (19,95%), Paclitaxel 94 (19,3%) y Carboplatino 65 (13,3%) fueron la causa de más del 82% de las reacciones adversas (**Figura10**).

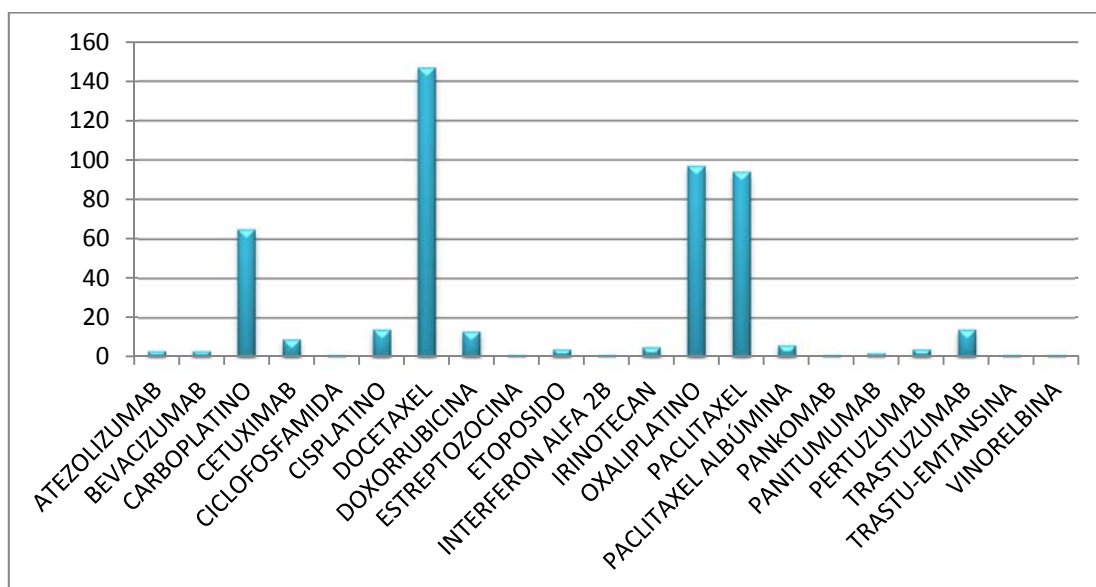


FIGURA 10. DISTRIBUCIÓN DE LAS RAM POR PRINCIPIO ACTIVO.

En la siguiente tabla se muestra la **incidencia** por mil de las RAM. Se observa que medicamentos como el Atezolizumab, Estreptozocina y Pankomab presentan alta incidencia debido al escaso número de medicamentos administrados. Docetaxel, Oxaliplatino, Paclitaxel y Carboplatino son los de mayor incidencia (**Tabla 2**).

Principio activo	Medicamentos administrados (2013-2017)	Casos de RAM (2013-2017)	Incidencia ‰
ATEZOLIZUMAB	20	3	150
BEVACIZUMAB	934	3	3,2
CARBOPLATINO	1617	65	40,1
CETUXIMAB	478	9	18,7
CICLOFOSFAMIDA	829	1	1,2
CISPLATINO	825	14	16,9
DOCETAXEL	1042	147	141,0
DOXORRUBICINA	833	13	15,6
ESTREPTOZOCINA	10	1	100,0
ETOPOSIDO	392	4	10,2
INTERFERON ALFA 2B	36	1	27,7
IRINOTECAN	638	5	7,8
OXALIPLATINO	786	97	123,4
PACLITAXEL	1252	94	75
PACLITAXEL ALBÚMINA	327	6	18,3
PANKOMAB	15	1	66,6
PANITUMUMAB	126	2	15,8
PERTUZUMAB	172	4	23,2
TRASTUZUMAB	624	14	22,4
TRASTU-EMTANSINA	43	1	23,2
VINORELBINA	135	1	7,4

TABLA 2. INCIDENCIA DE RAM POR PRINCIPIO ACTIVO

La **duración** estimada de los medicamentos que causaron RAM, fue menor de 2 horas en 372 casos (96,2%). (**Figura 11**).

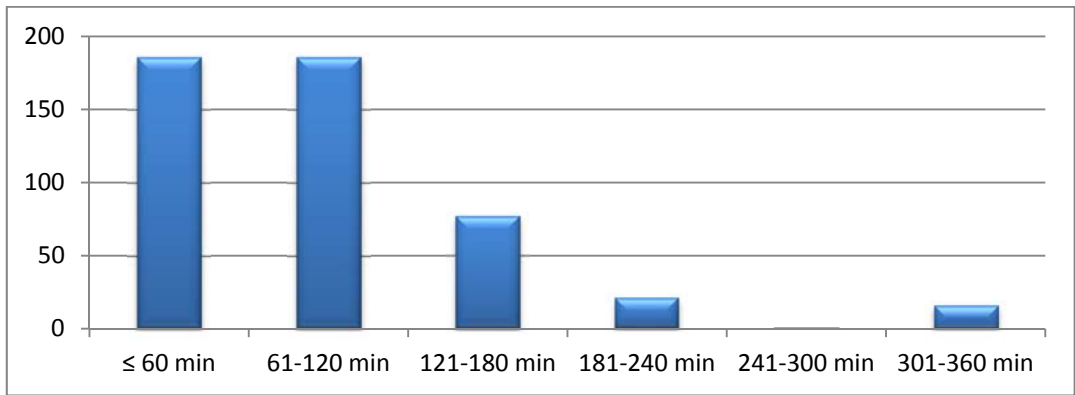


FIGURA 11. DURACIÓN ESTIMADA DE LOS TRATAMIENTOS

V.1.5 DATOS DE LA RAM

Para la mayoría de los pacientes implicados (76%) se señaló un episodio de RAM, mientras que el resto (24%) aparece como 2 o más episodios (**Figura 12**). El **modo de presentación** de las RAM en casi la totalidad de los casos es de forma aguda 487 casos (99,8%).

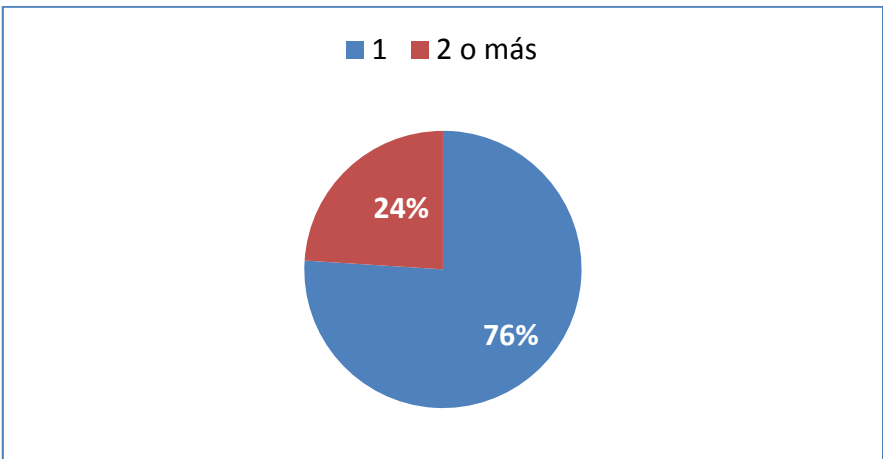


FIGURA 12. DISTRIBUCIÓN DE NÚMERO DE EPISODIOS DE RAM POR PACIENTE.

La mayoría de los fármacos se administraron a través de **acceso venoso** corto (70,2%), seguido de catéter venoso central tipo Port-a-cath (24,8%), y por último el acceso venoso central de inserción periférica tipo PICC, en un 4,9%.

Las reacciones adversas atribuidas a los taxanos ocurrieron durante los 3 primeros **ciclos de tratamiento** en la mayoría de los casos y las relacionadas con los derivados del platino, nitrosureas e inmunomoduladores a partir del 7 ciclo. **(Figura13).**

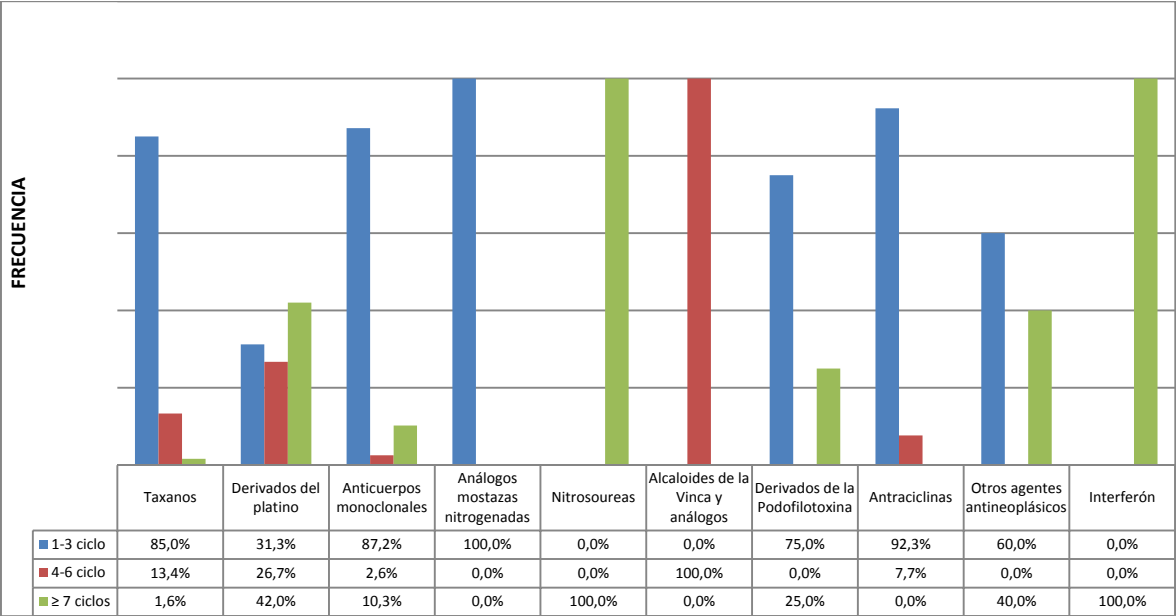


FIGURA 13. NUMERO DE CICLO DEL TRATAMIENTO DONDE APARECE LA RAM.

El tiempo de inicio de la reacción adversa (**periodo de latencia**) presentó un rango de 2 minutos a 6 horas, con una media de 44,76 minutos (**Tabla3**). Para el grupo de los taxanos (Docetaxel y Paclitaxel) el tiempo de latencia es inferior a 15 min en un 72,4%; los compuestos del platino (Oxaliplatino, Carboplatino y Cisplatino) muestran un periodo de latencia mayor de 50 minutos en un 80,4%.

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Percentiles	
	Casos					25	50 75
Periodo de latencia(min)	477	44,76	64,788	2	370	7	17 60

TABLA 3. PERIODO DE LATENCIA DE LAS RAM

La piel fue el órgano más afectado, con síntomas como eritema, prurito, rubor y urticaria; seguidos de los trastornos del sistema respiratorio con disnea, hipoxemia y tos y en tercer lugar la afectación del sistema vascular con síntomas como hipotensión, hipertensión, sensación de calor y diaforesis (**Figura 14**) Las manifestaciones asociadas a la RAM figuran en la **Tabla 4**.

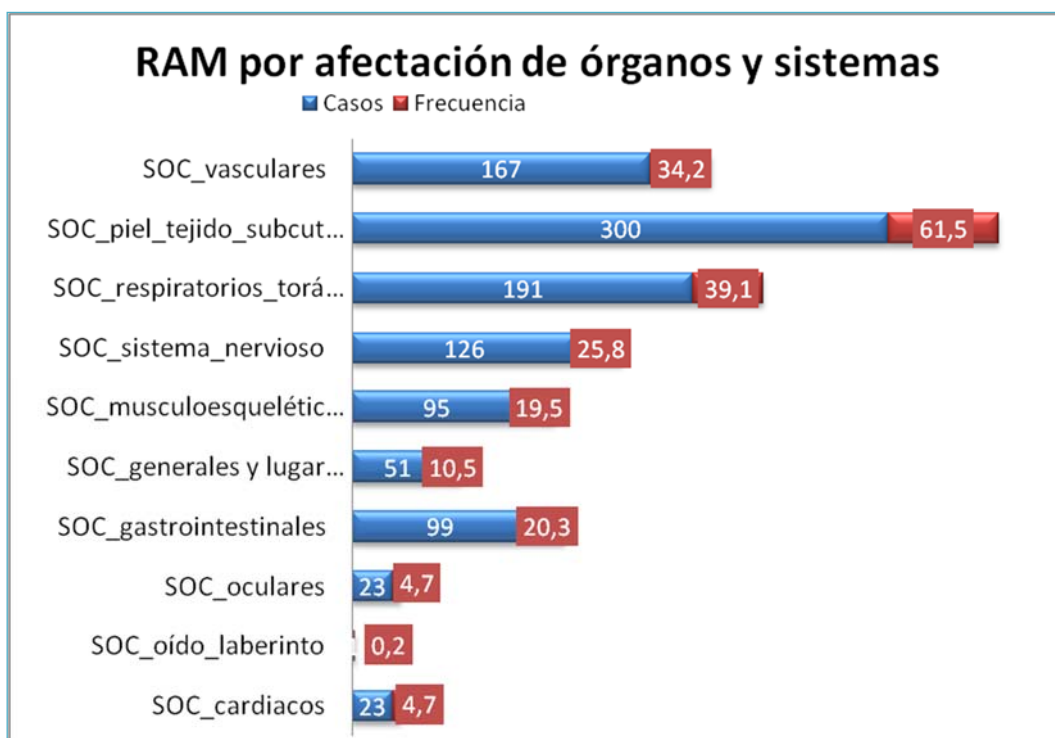


FIGURA 14. RAM SEGÚN EL ÓRGANO O SISTEMA AFECTADO (SOC)

Signos/Síntomas	Casos	Porcentaje
Rubor facial	235	48,2
Disnea	140	28,7
Calor	119	24,4
Dolor lumbar	86	17,5
Eritema palmar	56	11,5
Sensación de opresión torácica	53	10,9
Mareo	51	10,5
Prurito palmar	48	9,8
Tiritona	43	8,8
Dolor lumbar	41	8,4
Nauseas	38	7,8
Picor de garganta	34	7,0
Eritema generalizado	31	6,4
Hipertensión	27	5,5
Hipoxemia	26	5,3
Disfagia	24	4,9
Dolor abdominal	23	4,7
Prurito generalizado	22	4,5
Diaforesis	21	4,3
Tos	20	4,1
Gastralgia	20	4,1
Alteraciones visuales	17	3,5
Malestar general	17	3,5
Afonía	17	3,5
Hipotensión	15	3,1
Estridor laríngeo	15	3,1
Ataxia	14	2,9
Picor /Acorchamiento Labios	13	2,7
Dolor extremidades	11	2,3
Acorchamiento de manos	11	2,3
Palpitaciones	10	2,0
Ptosis palpebral	7	1,4
Síncope	7	1,4
Cefalea	5	1,0
Disartria	5	1,0
Taquicardia	5	1,0
Rigidez tendinosa	4	0,8
Urticaria	4	0,8
Gusto metálico	2	0,4
Lagrimeo	2	0,4
Bradicardia	2	0,4
Fasciculaciones	2	0,4
Neurotoxicidad periférica	1	0,2
Sensación de sordera	1	0,2
Hipo	1	0,2
Vómitos	0	5,3

TABLA 4. SÍNTOMAS REFERIDOS MÁS FRECUENTES EN LAS RAM. RESPUESTA MÚLTIPLE.

La afectación de dos o más órganos/sistemas en el transcurso de la RAM es frecuente. Las asociaciones más frecuentes se describen a continuación (**Tabla 5**).

Gastro-intestinal	Inmunológico	Musculo-esquelético	Nervioso	Respiratorio	Piel y Tejido sc	Vascular	Casos	%
							32	6,56
							31	6,35
							29	5,94
							24	4,92
							24	4,92
							12	2,46
							10	2,05
							10	2,05
							9	1,84
							9	1,84

TABLA 5. AFECTACIÓN DE 2 O MÁS ÓRGANOS O SISTEMAS.

Entre las medidas terapéuticas en un 85% de los casos la infusión se interrumpe y se reiniciaron a menor velocidad en el 42%de las ocasiones. La mayoría de las RAM precisaron tratamiento de algún tipo (**Tabla 6**).

ACCIONES	PORCENTAJE
SE DETIENE	85,5
SE REINICIA A MENOR VELOCIDAD	42,2
SE REDUCE LA DÓISIS	0,4
PRECISA TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	97,7
PRECISA OBSERVACIÓN	39,5
NO SE REINICIA	24,40
DESCONOCIDO	0
NINGUNA	0

TABLA 6. ACCIONES TOMADAS TRAS LA RAM. RESPUESTA MÚLTIPLE.

El tratamiento de la RAM fue en su mayoría farmacológico (86,06%) Los medicamentos más frecuentemente utilizados fueron los corticosteroides (Hidrocortisona 100-200mg), seguidos de antihistamínicos (Dexclofeniramina). Un 40% de pacientes precisaron de observación adicional en la unidad para controlar la progresión de los síntomas En 174 casos (36%) se precisó un único agente farmacológico (corticoides intravenosos), en 171 casos (35%) se asociaron corticoides y antihistamínicos y en 24 casos (4,92%) corticoides y analgésicos (**Tabla 7**).

Tratamiento farmacológico	Nº casos
Hidrocortisona 100mg	420
Dexclofeniramina	229
Hidrocortisona 200mg	66
Paracetamol	38
IBP ¹	32
Metoclopramida	25
Peptidina	25
Fluidoterapia ²	13
Salbutamol + Bromuro de Ipratropio	12
Adrenalina	9
Antihipertensivo ³	8
Oxígeno	7
Metilprednisolona	6
Antiespasmódicos ⁴	6
Expansores ⁵	4
Metamizol	3
Diuréticos ⁶	3
Bromazepam	3
Ondansetrón	2
Morfina	1
Haloperidol	1
Dexametasona	1

TABLA 7. DISTRIBUCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS EMPLEADOS.

¹ Inhibidores de la Bomba de Protones, generalmente Omeprazol a dosis no especificadas

² Solución salina 0,9%

³ Nifedipino (Adalat®) y Captopril (Capotén®) a dosis no especificadas

⁴ Bromuro de Hioscina (Buscapina®) a dosis no especificadas

⁵ Ringer-Lactato, Gelafundina® y Dextrosa, etc.

⁶ Principalmente de ASA como la Furosemida (Seguril®) a dosis no especificada

La **duración** de la reacción adversa fue menor de una hora en la mayoría de los casos (82,7%). Se desconoce el tiempo de duración de la RAM en los casos de los que los 13 pacientes fueron trasladados al Servicio de Urgencias (**Figura 15**).

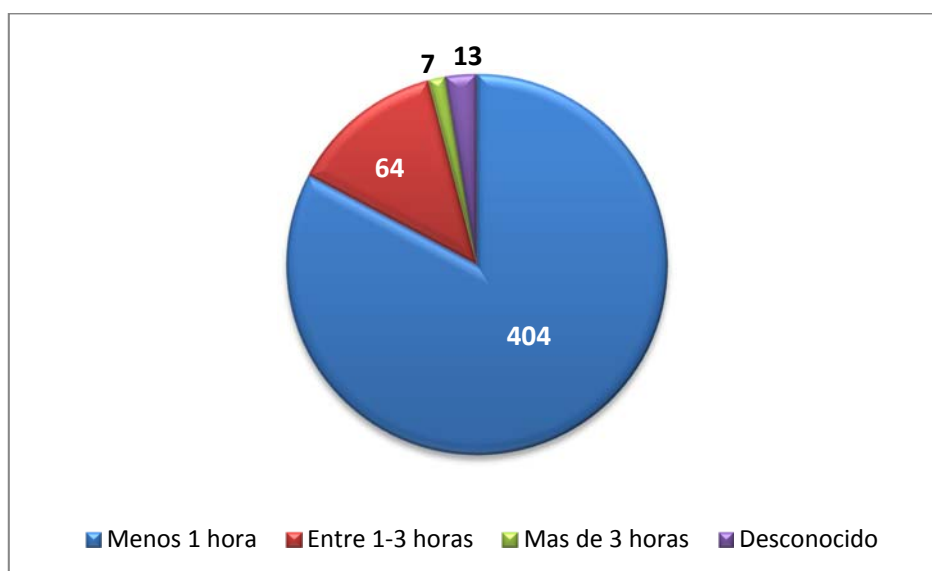


FIGURA 15. TIEMPO DE DURACIÓN DE LA RAM.

El 95% de las reacciones fueron consideradas como no graves (incluye las clasificaciones leve y moderada). En 24 casos fueron consideradas como graves (**Figura 16**).

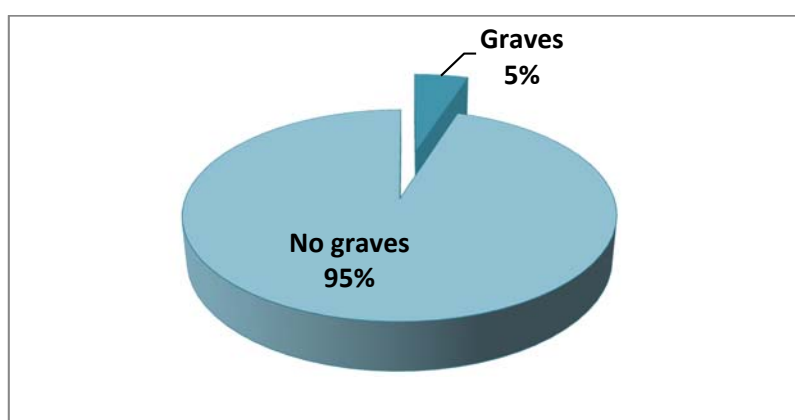


FIGURA 16. GRAVEDAD DE LAS RAM

La reexposición de los fármacos fue positiva (reaparece RAM) en 21 (4,3%). En más de un cuarto de la muestra no hubo reexposición o se desconoce si la hubo(Figura17).

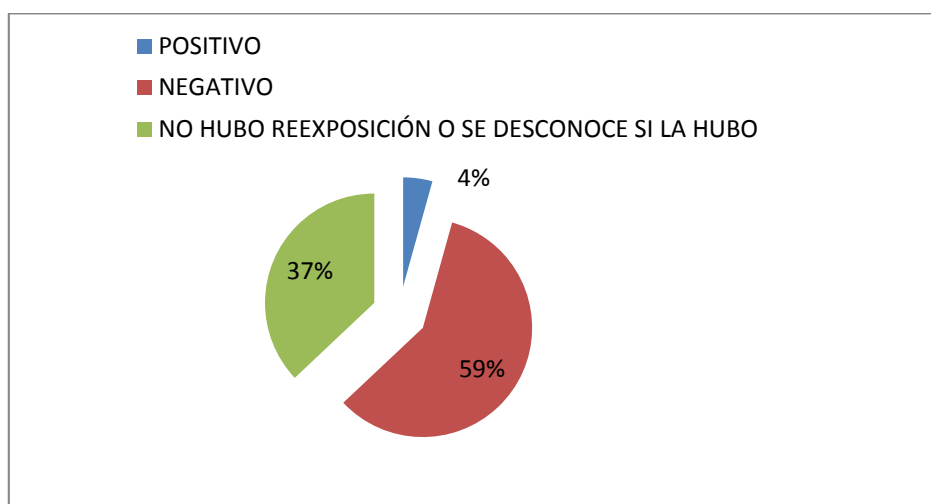


FIGURA 17. EFECTO DE LA REEXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO TRAS LA RAM.

Casi la totalidad de los pacientes del estudio se encontraban “Recuperados o en Recuperación” al alta (Figura 18). Un 2,7% (13 casos) precisaron traslado al Servicio de Urgencias.

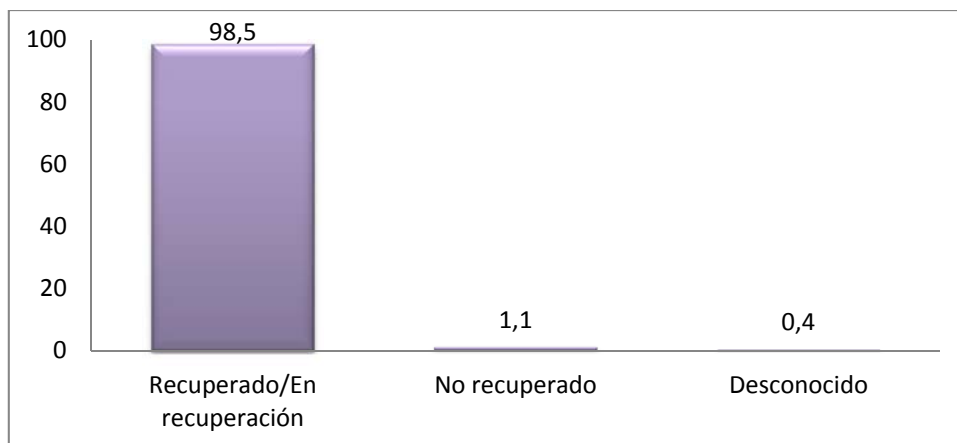


FIGURA 18. DESENLACE DE LAS RAM.

Las reacciones adversas a medicamentos, fueron **imputadas** como “definitivas” en 20 casos (4,1%) y en 294 casos (60%) como “posibles”, según el método de Karch y Lasagna(**Figura 19**).

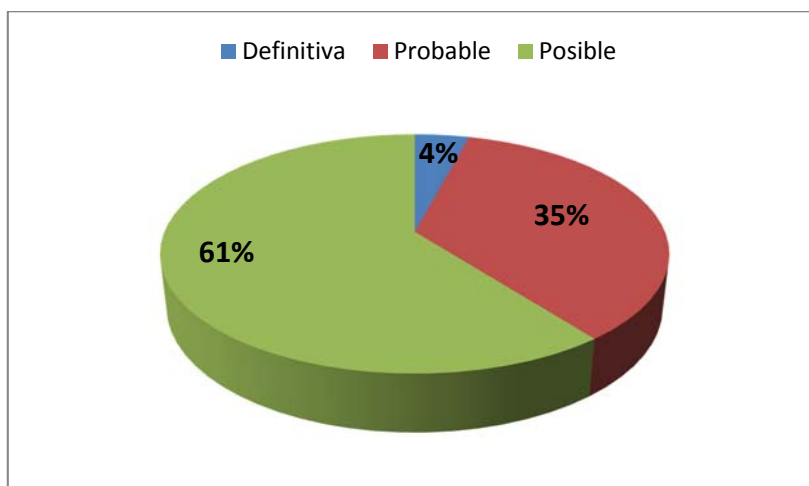


FIGURA 19. CAUSALIDAD DE LAS RAM (KARCH Y LASAGNA).

Los signos y síntomas fueron considerados como conocidos y esperados en la mayoría de los casos 464 (98,1%), solamente una proporción muy baja estuvo relacionada con cuadros inesperados (**Figura 20**).

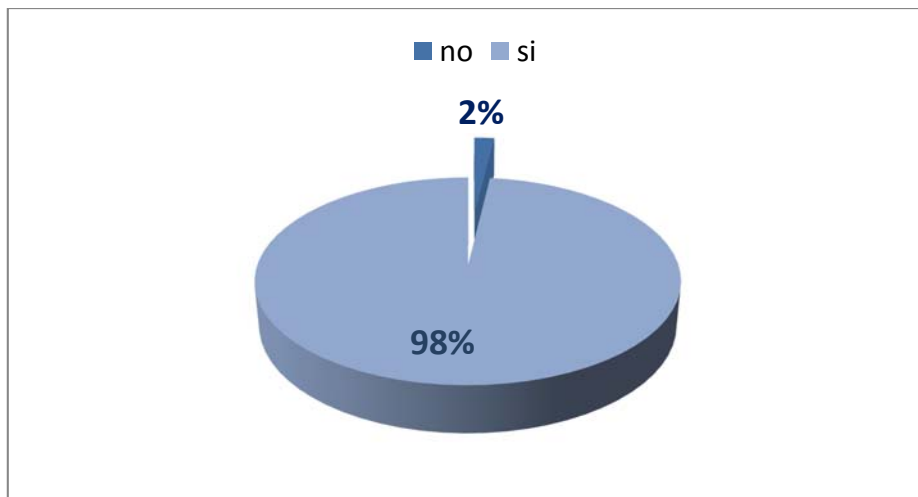


FIGURA 20. RAM ESPERADAS.

No hubo ninguna notificación por parte de los profesionales al SEFV-H. Del total de las RAM, 24 casos fueron considerados como graves (13 precisaron tratamiento urgente).

V.2. CONTRASTES DE HIPÓTESIS.

A continuación se presentan los resultados de las variables en las que se encontró asociación estadísticamente significativa relacionada con la gravedad de la RAM.

V.2.1 Género

Se observa que en ambos sexos son más frecuentes las reacciones adversas no graves. A pesar de que el número de reacciones graves es pequeño las reacciones graves en hombres (9%) son el triple que en las mujeres (3,8%) (**Tabla 8**).

		GRAVEDAD		Total
		No graves	Graves	
GÉNERO	Hombre	101(90%)	10(9%)	111
	Mujer	357(96,2%)	14(3,8%)	371
Total		458(95%)	24(5%)	482
Chi-cuadrado (X^2)= 4,950y p= 0,043				

TABLA 8. RELACIÓN ENTRE EL GÉNERO Y LA GRAVEDAD DE LA RAM. % DENTRO DE GÉNERO.

V.2.2 Edad

En todos los rangos de edad son más frecuentes las RAM no graves. Sin embargo dentro de cada grupo, los pacientes mayores de 71 años presentaron una frecuencia de RAM graves (11%), tres veces mayor que el resto (3,7%) (**Tabla 9**).

		GRAVEDAD		Total
		No grave	Grave	
EDAD (años)	<=50	129(96,3%)	5(3,7%)	134
	51-70	259(96,3%)	10(3,7%)	269
	>= 71	73(89%)	9(11%)	82
Total		461(95,1%)	24(4,9%)	485
Chi-cuadrado (X^2)= 7,622 y p= 0,022				

TABLA 9. RELACIÓN ENTRE LA EDAD Y LA GRAVEDAD DE LAS RAM. % DENTRO DE EDAD.

V.2.3 Complejidad del tratamiento

En todos los grados de complejidad de la quimioterapia las RAM más frecuentes fueron las no graves. Observamos que el grupo de baja complejidad tiene hasta tres veces más RAM graves (15,4%) (Tabla 10).

		GRAVEDAD		Total
		No grave	Grave	
COMPLEJIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA	ALTA	222(94,5%)	13(5,5%)	235
	MEDIA	216(96,9%)	7(3,1%)	223
	BAJA	22(84,6%)	4(15,4%)	26
Total		460(95%)	24(5%)	484
Chi-cuadrado (X^2)= 7,728 y p= 0,021				

TABLA 10. RELACIÓN ENTRE LA COMPLEJIDAD DEL TRATAMIENTO Y LA GRAVEDAD DE LAS RAM. % DENTRO DE COMPLEJIDAD.

V.2.4 Tipo de neoplasia

En general todos los tipos de neoplasias las RAM no son graves, en concreto y con un número importante de casos (272), las neoplasias malignas de mama y órganos genitales femeninos. La frecuencia de las RAM en las neoplasias de órganos urinarios aunque es más frecuente (60%) presenta un escaso número de casos (Tabla 11).

		GRAVEDAD		Total
		No grave	Grave	
TIPO DE NEOPLASIA	MALIGNAS DE BOCA Y FARINGE	13(100%)	0(0%)	13
	DIGESTIVAS	103(95,4%)	5(4,6%)	108
	ORGANOS RESPIRATORIOS Y TORACICAS	48(90,6%)	5(9,4%)	53
	PIEL Y TEJIDOS CONECTIVOS Y BLANDOS	4(66,7%)	2(33,3%)	6
	MALIGNAS DE MAMA Y ORGANOS GENITALES FEMENINOS	272(96,8%)	9(3,2%)	281
	ORGANOS GENITALES MASCULINOS	17(100%)	0(0%)	17
	ORGANOS URINARIOS	2(40%)	3(60%)	5
Total		459(95%)	24(5%)	483
Chi-cuadrado (X^2)= 47,978 y p= 0,000				

TABLA 11. RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE NEOPLASIA Y LA GRAVEDAD DE LA RAM. % DENTRO DEL TIPO DE NEOPLASIA.

V.2.5 Suspensión del tratamiento

El 14,7% (17) de los tratamientos que se suspenden son graves. Existe una asociación entre la gravedad de la RAM y la **suspensión de los tratamientos** con una elevada significación ($p < 0,001$) (**Tabla 12**).

		GRAVEDAD		Total
		No grave	Grave	
SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO	NO	363(98,1%)	7(1,90%)	370
	SI	99(85,3%)	17(14,7%)	116
Total		462(95,1%)	24(4,9%)	486
Chi-cuadrado (X^2)= 30,646 y $p = 0,000$				

TABLA 12. RELACIÓN ENTRE LOS TRATAMIENTOS SUSPENDIDOS Y LA GRAVEDAD DE LAS RAM. % DENTRO DE LA SUSPENSIÓN DE LAS RAM.

V.2.6 Hábitos tóxicos

Las RAM no graves son más frecuentes en los pacientes sin ningún hábito tóxico (96,6%). Aunque encontramos que, los pacientes fumadores tienen el doble de RAM graves (7,3%) que los pacientes sin hábitos tóxicos (Tabla **13**).

		GRAVEDAD		Total
		No grave	Grave	
HABITOS TOXICOS	TABACO	152(92,7%)	12(7,30%)	164
	ALCOHOL	0(0%)	1(100%)	1
	NINGUNO	310(96,6%)	11(3,4%)	321
Total		462(95,1%)	24(4,9%)	486
Chi-cuadrado (X^2)= 22,789 y p= 0,000				

TABLA 13. RELACIÓN ENTRE HABITOS TÓXICOS Y LA GRAVEDAD DE LA RAM. % DENTRO DE HÁBITOS TÓXICOS.

V.2.7. Motivos de alta

La RAM graves son más frecuentes en los pacientes que han precisado atención en el Servicio de Urgencias (69,2%). Mientras que los pacientes que se van de alta tienen RAM no graves en un 96,8% (**Tabla 14**).

		GRAVEDAD		Total
		No grave	Grave	
MOTIVO DE ALTA	ALTA HDN	456(96,8%)	15(3,2%)	471
	TRASLADO AL S. DE URGENCIAS	4(30,8%)	9(69,2%)	13
Total		460(95%)	24(5%)	484
Chi-cuadrado (X^2)=117,094 y p= 0,000				

TABLA 14. RELACIÓN ENTRE EL MOTIVO DEL ALTA Y LA GRAVEDAD DE LA RAM. % DENTRO DEL MOTIVO DEL ALTA.

V.2.8. Grupo terapéutico

El **grupo terapéutico** de “Anticuerpos monoclonales” es que ha tenido mayor número de RAM graves. Aun así lo más frecuente son las reacciones no graves en todos los grupos (**Tabla 15**).

		GRAVEDAD		Total
		No grave	Grave	
GRUPO TERAPÉUTICO	TAXANOS	243(98,4%)	4(1,6%)	247
	DERIVADOS DEL PLATINO	162(93,1%)	12(6,9%)	174
	ANTICUERPOS MONOCLONALES	32(82,1%)	7(17,9%)	39
	ANTRACICLINAS	13(100%)	0(0%)	13
	OTROS	12(92,3%)	1(7,7%)	13
Total		462(95,1%)	24(4,9%)	486
Chi-cuadrado (χ^2)= 22,165 y p=0,000				

TABLA 15. RELACIÓN ENTRE EL GRUPO TERAPÉUTICO Y LA GRAVEDAD DE LAS RAM. % DENTRO DE CADA GRUPO TERAPÉUTICO.

V.2.9. Cronología de la RAM

En general durante todos los años pertenecientes al estudio, las RAM no han sido graves. Durante el año 2017 se notificaron mayor número de RAM graves en un 10,7% del total de casos (Tabla **16**)

		GRAVEDAD		Total
		No grave	Grave	
AÑO	2013	97(97%)	3(3%)	100
	2014	99(98%)	2(2%)	101
	2015	85(95,5%)	4(4,5%)	89
	2016	81(96,4%)	3(3,6%)	84
	2017	92(89,3%)	11(10,7%)	103
Total		454(95,2%)	23(4,8%)	477
Chi-cuadrado (X^2)= 10,508 y p=0,033				

TABLA 16. RELACIÓN ENTRE EL AÑO DE ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO Y LA GRAVEDAD DE LAS RAM. % DENTRO DE CADA AÑO.

V.2.10. Causalidad de la RAM

En cualquiera de los grados de imputabilidad, las RAM no fueron graves. En el caso de las RAM que fueron imputadas como definitivas observamos una frecuencia de reacciones graves el triple que el resto (15%), pero con un número de casos muy pequeño (**Tabla 17**).

			GRAVEDAD		Total
			No grave	Grave	
IMPUTABILIDAD (CAUSALIDAD)	DEFINITVA	Recuento	17(85%)	3(15%)	20
	OTRAS (probable, posible, condicional y no relacionada)				
		Recuento	445(95,5%)	21(4,5%)	466
Total		Recuento	462(95,1%)	24(4,9%)	486
Chi-cuadrado (X^2)= 4,498 y p= 0,069					

TABLA 17. RELACIÓN ENTRE EL GRADO DE IMPUTABILIDAD Y LA GRAVEDAD DE LA RAM. % DENTRO DEL GRADO DE IMPUTABILIDAD.

V.3. TIPOLOGÍA DE LA REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO RELACIONADAS CON LA GRAVEDAD.

.

Los resultados obtenidos con el análisis de datos mediante la técnica de árbol de clasificación (AC), posibilita reducir a 3, del total de las variables **independientes** inicialmente consideradas, las variables relacionadas o que determinan principalmente, tener una RAM "Grave", estas son: "**Grupo terapéutico**", "**Tipo de neoplasia**" y "**Antecedentes personales**", generando un modelo de clasificación basado en diagramas de flujo (**Tabla 18**).

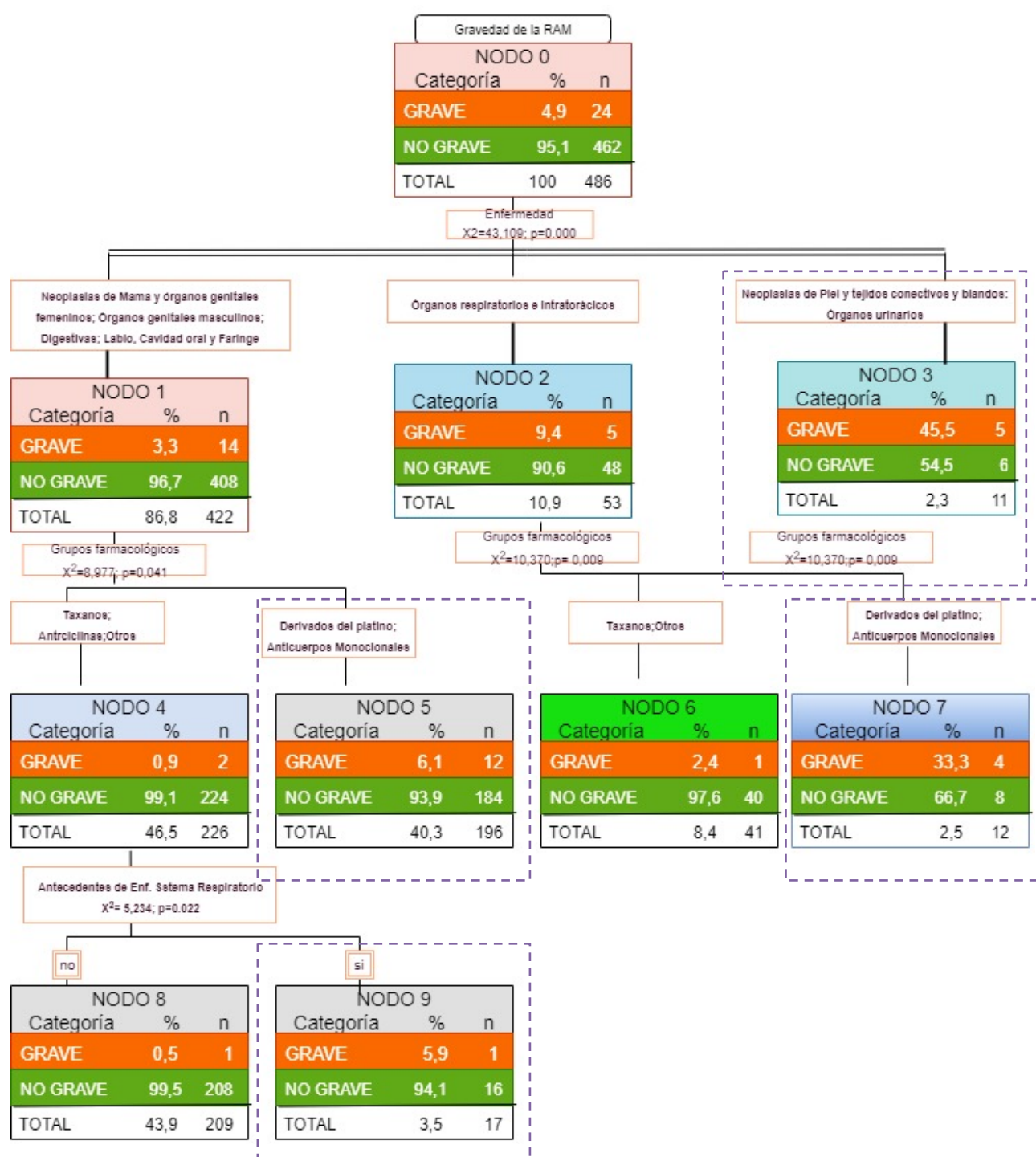


TABLA 18. ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN.

El **Nodo 0** del Árbol de Clasificación describe la variable de interés o dependiente binarizada: porcentaje de pacientes que tuvieron RAM graves vs RAM no graves. En el caso de que las frecuencias de las categorías de las variables no tuvieran significación estadística por separado, se agruparon.

A continuación observamos que la variable dependiente se divide en tres nodos: **Nodo 1, 2 y 3**, pertenecientes a la variable “**Tipo de neoplasia**” indicando que ésta es la principal variable predictora ($\chi^2=408,051$, $p=0,000$).

En el siguiente nivel de profundidad los Nodos 1 ($\chi^2=8,977$; $p=0,041$) y Nodo 2 ($\chi^2=10,370$; $p=0,009$), se ramifican en los **Nodos 4-5 y 6-7** respectivamente, en función de la variable “**Tipo de Medicamento**” como segunda variable predictora.

En el último nivel, el Nodo 4 se ramifica en los **Nodos 8 y 9**, en función de la variable “**Antecedentes de enfermedades**” como tercera variable predictora. De este modo podemos describirlos 4 perfiles asociados a la gravedad de la RAM:

Perfil 1 (Nodo 3): Los pacientes con neoplasias en Piel (C43-C44), Tejido conectivo y blando (C45-C49) y Órganos urinarios (C64-C68) presentan un 45% de RAM de tipo grave.

Perfil 2 (Nodo 7): Los pacientes con neoplasias en órganos respiratorios e intratorácicos (C30-C39), que están siendo tratados con Compuestos de Platino y Anticuerpos monoclonales, presentan RAM graves en un 33,3% (4 casos).

Perfil 3 (Nodo 5): Los pacientes con neoplasias malignas de Mama y órganos genitales femeninos (C50-C58); órganos genitales masculino (C60-C63); digestivas (C15-C26), y malignas de labio, cavidad oral y faringe (C00-C14), que están siendo tratados con Derivados del platino y Anticuerpos monoclonales, presentan RAM graves en un 6,1% (12 casos).

Perfil 4: (Nodo 9): Los pacientes con neoplasias malignas de Mama y Órganos genitales femeninos(C50-C58); Órganos genitales masculinos(C60-C63); Digestivas(C15-C26), y Malignas de labio, cavidad oral y faringe(C00-C14), que están siendo tratados con Taxanos, Antraciclinas y otros y que además el paciente presentaba como antecedentes previos enfermedades del Sistema respiratorio, presentan un 5,9% (1 caso) de RAM grave.

VI. DISCUSIÓN

VI.1 En relación a la RAM

La importancia de las reacciones adversas es debida a la elevada morbilidad-mortalidad que ocasionan. En el estudio hemos podido observar de forma retrospectiva una incidencia de reacciones adversas relacionadas con la infusión de antineoplásicos en torno al **4,38 %**, dato que difiere sensiblemente del encontrado en otros estudios como el estudio de *Mrugank, 2012*(118) en el que se observa un 11% de reacciones adversas en los hospitales australianos asociadas a medicamentos antineoplásicos e inmunosupresores y en el de *Castro, 2013* (119) en el que se estima una frecuencia de RAM entre un 6,7% y 30%; el estudio de *Muellaoglu, 2013*(120) observa una incidencia del 6,2% y el de *Chopra, 2016*(121) reporta una frecuencia aún mayor(39,1%) y ya con una desproporcionada frecuencia, el estudio de *Barcelos,2019*(122)con un 83% de incidencia de reacciones adversas graves. El estudio de *Lenz, 2007*(123) sin embargo muestra un 5% de incidencia, más acorde al nuestro. Hay que tener en cuenta que el estudio considera las reacciones inmediatas, como las ocurridas dentro del marco asistencial, en otros estudios el concepto “inmediata” es considerado desde horas hasta días y en otros casos sólo las ocurridas en un tiempo menor de una hora tras la administración del medicamento sospechoso. Cabe pensar que los criterios comunes son necesarios para encontrar en patrones y datos relacionados en la literatura, complicando el

intercambio de información y que en nuestro caso, un seguimiento de los pacientes, fuera del entorno asistencial, permitiría disponer de datos más precisos. Aún siendo la forma más frecuente de administración de quimioterapia, la literatura referente a las reacciones adversas ocurridas en hospitales de día es escasa

Este estudio se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna para evaluar la relación de causalidad, siendo clasificados como el mayor rango de asociación sólo el 4,1% (20 casos), estos resultados son acordes con otros estudios como el de *Castro, 2013*(119), pero es posible que este dato se haya infra estimado debido a que, muchas de las RAM motivadas por los compuestos del platino ocurren al final de la infusión farmacológica, no pudiendo evaluar en ocasiones si el acontecimiento aparece de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso, disminuyendo las oportunidades de clasificar la causalidad como definitiva. También hay que considerar que los medicamentos en ocasiones, no se reexponen inmediatamente tras la RAM porque el horario limitado de la unidad no lo posibilita. Ambas razones son una limitación al estudio que queda condicionada a la recogida de datos, de la reexposición positiva en el siguiente ciclo de tratamiento.

VI.2. En relación al paciente

Se han incluido diferentes datos relacionados con el paciente para poder describir la relación con las reacciones adversas, incluyendo la edad, género y antecedentes de interés.

En relación a la edad podemos observar que el grupo de mayor frecuencia de RAM se sitúa entre los 51 y 70 años, con una media de 54,8 años. Estos datos son acordes con los estudios de *Poddar, 2009 (124)* en pacientes tratados con quimioterapia en los que la media de edad se sitúa en los 57,8 años, con el de *Chopra, 2016 (121)* que reporta un 27,4% de RAM en mujeres de edades comprendidas entre los 41-51 años y con el de *Antony, 2016(125)* que muestra una mayor frecuencia de casos en el sexo femenino y con edades comprendidas entre los 50-59 años. Debemos tener en cuenta que a mayor edad mayor probabilidad de consumo de fármacos y mayor frecuencia de comorbilidades asociadas, que pudieran influir en la aparición de estas.

Se aprecia un predominio del género femenino, observando que la incidencia de RAM triplica al género masculino. Todos estos datos son superponibles con los publicados en otros estudios similares dentro del mismo ámbito como los reportados por *Sharma, 2015 (126)*; *Poddar, 2009 (124)* y *Lau, 2003 (127)*. No obstante hemos encontrado estudios como el de *Birdie, 2017 (128)* en el que la incidencia fue mayor en los participantes masculinos en un 61,43%, por la alta incidencia de cáncer de pulmón. En España según la información incluida en el monitor de información de sospechas de reacciones adversas a medicamento de uso humano de la AEMPS, en general, para todos los tipos de medicamentos, se notificaron mayor número de RAM en mujeres (58,04%), en particular para los medicamentos más frecuentemente relacionados en nuestro estudio, la incidencia de notificaciones en mujeres debidas al Paclitaxel (71,20%), Docetaxel (72,83) y

Carboplatino (62,90), fueron mayores, excepto en el medicamento Oxaliplatino que es ligeramente menor en mujeres (47,70%).(129)

En el estudio predomina la aparición de RAM en el grupo de neoplasias de mama (184 casos) y de genitales femeninos (84 casos), suponiendo ambos, son casi el 60% de las ocurridas en el total de la muestra. La frecuencia es acorde a las estimaciones publicadas en España por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en su informe “Cifras del cáncer en España 2019” (130), en general el informe señala que los cánceres más frecuentes en 2019 serán colorrectal y mama en segundo lugar. La neoplasia de mama no se identificó, en el periodo de estudio, en varones, como se deduce del estudio de *Weiss, 2005 (131)*. El cáncer de mama es el tumor más prevalente en la mujer y también el género más frecuente en las RAM del estudio.

En relación a la comorbilidad se identifica que la hipertensión arterial es más frecuente en los sujetos con RAM, posiblemente debido al promedio de edad de los sujetos (58,53%), que concuerda con los resultados del estudio de *Menéndez, 2016(132)* de prevalencia e incidencia de hipertensión arterial en España.

En nuestro estudio la identificación de RAM presenta mayor frecuencia en pacientes sin hábitos tóxicos, nos llama la atención la prácticamente inexistencia de hábito alcohólico, esto pudiera explicarse porque el tratamiento más usual en el tipo de neoplasia de hígado, no ha presentado RAM. El tabaco sí estuvo presente en el 36% de las reacciones. Estudios como el de *Ferreiro, 2003 (78)* indican una mayor asociación entre la toxicidad pulmonar con medicamentos como la Bleomicina y las nitrosureas y factores de riesgo como tabaco. El tabaquismo es el factor principal de riesgo, responsable de un 22% de las muertes por cáncer (130), la SEOM señala que

aumentará la incidencia de cánceres de pulmón en mujeres y de cáncer de páncreas (15-25%) ambos asociados al tabaco (131). En nuestro estudio los pacientes sin hábitos tóxicos han tenido en su mayoría reacciones adversas no graves (96.6%).

VI.3. En relación al medicamento

En el estudio podemos apreciar que el fármaco mas implicado en las reacciones adversas es el Docetaxel. Autores como *Ho MY, 2014* (134) se refieren a este fármaco como uno de los citotóxicos que con mayor frecuencia se asocia a reacciones infusionales agudas, aún con pre-medicación basada en glucocorticoides y antihistamínicos, siendo aproximadamente el 2% potencialmente mortales y para los compuestos del platino entre 12 y 20%. Aunque el presente estudio reporta que la incidencia de las RAM para el Docetaxel se acercan al mínimo descrito en estos estudios, los valores para el resto de los fármacos resultan inferiores a los encontrados en la literatura, pudiéndose justificar en parte por la recogida de eventos sola circunscrita al hospital de día oncológico. Estudios como el de *Barcelos, 2019* (122), anteriormente citado, muestran al Docetaxel (78%), seguido de lejos del Paclitaxel(9,2%) y en tercer lugar la Doxorubicina (5,2%) como los principales medicamentos involucrados en las reacciones. Estudios como el *Picard, 2017*(135) muestran una incidencia del 10 % con el Paclitaxel y el de *Castro, 2013*(119) con un 7,6% de reacciones infusionales debidas a Paclitaxel y Docetaxel. El estudio de *Lenz, 2017*(123) considera al Trastuzumab como un anticuerpo monoclonal altamente asociado a las RAM cuya manifestación más frecuente son fiebre, escalofríos y temblor, en el estudio este fármaco tuvo una frecuencia de

sospechas de RAM del 2,8%, en cambio en nuestro estudio, aunque el número de casos es muy pequeño, las reacciones adversas graves debidas a los anticuerpos monoclonales son tres veces más frecuentes que el resto de grupos terapéuticos. Es conveniente incluir estudios posteriores para estimar el riesgo de reacciones graves asociados a la infusión de determinados medicamentos antineoplásicos.

En general predominan las reacciones que aparecen durante los tres primeros ciclos de tratamiento en un 65%. Los taxanos fueron responsables de las reacciones adversas ocurridas en los tres primeros ciclos de tratamiento (85%), mientras que los derivados del platino presentaron reacciones más tardías, a partir de siete ciclos (42%) Este resultado es similar al estudio de Lentz, 2007(123) donde concluye que las reacciones a los compuestos del platino se producen tras muchos ciclos de terapia y a otros estudios como el de *Saif, 2006 (136)* y *Sliesoraitis, 2005 (137)* que muestran que las reacciones debidas al Oxaliplatino ocurren con una media de 10 ciclos previos y las atribuidas al Carboplatino son más frecuentes a partir del 6 ciclo, añadiendo que la pre medicación no previene los episodios, destacando la importancia de las pautas de desensibilización para no tener que suspender el medicamento necesario. Los anticuerpos monoclonales como el Rituximab y Trastuzumab tienen una incidencia mayor dentro del grupo de anticuerpos y se producen durante el primer ciclo en un porcentaje de 77% y 40% respectivamente, datos similares se muestran en otros estudios (138). Es necesario importante conocer los patrones de comportamiento de los diferentes principios activos por

parte de los profesionales para un diagnóstico precoz y una administración más segura.

En la extensa literatura internacional se acepta que la vía de acceso más habitual de administración ambulatoria de antineoplásicos es la vía periférica, vía que por otra parte se utiliza en medicamentos que no son irritantes, como sucede con la mayoría de nuestra muestra. Los medicamentos irritantes y vesicantes son administrados preferiblemente a través de catéteres centrales. Estudios como el de *Lucendo, 2014* (139) refieren que si bien es la más común y de elección en el antebrazo, debe considerarse la seguridad de la perfusión. Sin embargo si existe la opción de elegir, hay que consultar siempre las preferencias del paciente.

Observamos que la duración estimada de los medicamentos más frecuente son de 1-2 horas, lo que sugiere que en su mayoría son tratamientos de corta duración y que ocasionan una alta rotación en los puestos de tratamiento. Sin embargo la aparición de la RAM condiciona que el tiempo de permanencia en la unidad se incremente en relación al previsto, con el consiguiente retraso en la hora de atención prevista de los siguientes pacientes citados.

A la vista de lo anterior, sería recomendable gestionar las citas teniendo en cuenta el perfil de los medicamentos con mayor riesgo de RAM.

ANÁLISIS BIVARIANTE.

En general observamos que los casos de RAM ocurridos no son graves. Dentro de la categoría RAM grave el número de casos es pequeño, por lo tanto harían falta estudios con mayor tamaño muestral para ver si se confirman las siguientes asociaciones:

El hecho de ser hombre incrementa la posibilidad de que la presencia de una RAM sea de carácter grave, 10 casos (9%); lo que podría ser explicado por el tipo de neoplasia que afecta principalmente a los varones y consecuentemente el grupo terapéutico utilizado.

En relación a los grupos de edad, pertenecer al grupo de mayores de 71 años, parece que expone al paciente a una mayor posibilidad de una reacción más grave, posiblemente por un mayor deterioro 9 casos (11%).

La complejidad del ciclo, en base a la duración del tratamiento y que tiene en cuenta la vulnerabilidad del paciente, la previsión de toxicidad del medicamento y la mejor tolerancia, presenta en nuestra serie una asociación a priori incongruente, puesto que la situación de baja complejidad se asocia con mayor frecuencia a RAM graves 4 casos (15,4%). Parece oportuno redefinir los criterios que definen los índices de complejidad de los tratamientos, en base al riesgo.

Si observamos los tipos de neoplasias, el estudio muestra que en las lesiones malignas de boca y faringe y las neoplasias de órganos genitales masculinos, no tuvieron RAM graves, sin embargo las neoplasias de piel y tejidos conectivos y blandos presentaron RAM graves en un 33%

En general los efectos más frecuentes en el desarrollo de la RAM fueron los trastornos de la piel y tejido conjuntivo, trastornos respiratorios y trastornos vasculares. Estudios como el de Cortijo-Cascajales, 2010 (140) muestra un aumento de frecuencia de reacciones relacionadas con el Paclitaxel (30%), caracterizadas como broncoespasmo, disnea, urticaria o dolor abdominal, incidiendo en la efectividad de la medicación previa a la infusión. El estudio de Illias, 2018(141) llevado a cabo en murinos jóvenes sugiere que el mecanismo fisiopatológico para el dolor osteomuscular referido podría generarse por acción directa de los fármacos quimioterapéuticos (Paclitaxel y Oxaliplatino) sobre los ganglios basales, esto explicaría el 87.27% de los pacientes que experimentaron dolor lumbar como síntoma principal. En el estudio de Sharma, 2018(126) se muestran como los taxanos, alquilantes y compuestos del platino fueron los grupos más relacionados, con trastornos en la piel, sistema digestivo, hematológico y nervioso principalmente.

La gravedad de las reacciones adversas a los quimioterápicos radica en su potencial efecto tóxico sobre las células sanas y aunque se han ido incorporando nuevos tratamientos diana-específicos como comentamos en la introducción con tienen menos efectos secundarios, la quimioterapia clásica sigue formando parte de muchos esquemas de tratamiento. La evaluación de la gravedad de las reacciones adversas es subjetiva su evaluación obedece a diversas escalas con diferentes grados de categorización validadas. Las reacciones adversas en oncología son valoradas por el médico oncólogo en función de la gravedad frecuencia y duración de los síntomas y en función de estas características, valora el beneficio-riesgo de

continuar con el mismo fármaco, sobre todo si no existen alternativas de tratamiento. En el estudio las reacciones adversas graves tienen una frecuencia del 5%. Otros estudios reportan un dato cercano al 4% como es el caso del estudio de *Ludeña, 2016 (142)*.

Se evaluó si la variable principal o de interés dicotomizada “RAM grave-RAM no grave” se asociaba o no de manera significativa con el resto de las variables independientes, encontrando una asociación que si bien es significativa, sería necesario aumentar el tamaño muestral para confirmar que los grupos terapéuticos (antraciclinas y derivados del platino), la edad (mayores de 71 años), el género (hombre) y el tipo de neoplasia (órganos urinarios, piel y tej conectivos y blandos) tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas graves dentro del total de las reacciones identificadas.

Muchas de reacciones adversas como hemos comentado, presentan cuadros inespecíficos que son valorados por el personal de enfermería y en los casos en que está procedimentado el protocolo de actuación interviene hasta la llegada del facultativo. En nuestro estudio. Encontramos una frecuencia del 85% de interrupciones del medicamento más o menos prolongadas en función de la gravedad de la reacción, reexposición en el 57%, y reexposición a menor velocidad de infusión en un 42%. El medicamento se suspendió definitivamente debido a la gravedad en casi un 1%. La interrupción del medicamento en casos de RAM moderadas comprueba la mejoría de los síntomas, y sirve para la toma de constantes y la valoración de signos y síntomas. A continuación exponemos los casos en los que se procedió a la suspensión definitiva del medicamento.

El primero de los casos pertenece al medicamento Paclitaxel en su segundo ciclo, a infundir en un tiempo previsto de 3 horas. La pre-medicación consistió en Dexametasona, Ondansetrón, Ranitidina y Dexclorfeniramina. El tiempo de latencia fue de 12 min, y llevaba infundidos 14 ml de medicamento. El paciente es hombre con neoplasia pulmonar. Entre los síntomas y signos detectados destaca el mareo y rubor intenso, se administra Actocortina 100mg. La reexposición es positiva con un cuadro de hipotensión severa que precisó de medidas de soporte vital.

El segundo caso pertenece al medicamento Paclitaxel en su primer ciclo, a infundir en un tiempo previsto de 3 horas. El paciente está premedicado con Dexametasona, Ondansetrón, Ranitidina y Dexclorfeniramina. El tiempo de latencia es de 10 min y llevaba infundidos 13,6 ml. El paciente es mujer con un tumor ovárico. Entre los síntomas/signos destaca rubor facial intenso, disnea y dolor lumbar intenso. No se reexpuso, se suspende definitivamente y se cambia por Docetaxel en el siguiente ciclo, donde de nuevo aparece una RAM.

El tercer caso pertenece al medicamento Paclitaxel en su segundo ciclo, a infundir en un tiempo estimado de una hora. El paciente está premedicado con Dexametasona, Ranitidina y Dexclorfeniramina. El tiempo de latencia es de 10 min y llevaba infundidos 13,4 ml. El paciente es mujer con un tumor mamario. Entre los síntomas/signos destacó la palidez y pérdida brusca de conciencia, que se acompañó de relajación de esfínteres. No se reexpuso, se suspende definitivamente el fármaco y el paciente es trasladado al servicio de urgencias.

El cuarto y último caso pertenece al medicamento Paclitaxel en su tercer ciclo, a infundir en un tiempo estimado de 3 horas. El paciente está premedicado con

Dexametasona, Ondansetrón, Ranitidina y Dexclorfeniramina. El tiempo de latencia es de 15 min y llevaba infundidos 14,7 ml. El paciente es varón con un tumor pulmonar. Entre los síntomas /signos destacó el rubor facial, sensación brusca de calor mareo. Se reexpuso al medicamento en el siguiente ciclo con la aparición de nuevo de una RAM. El medicamento se suspendió definitivamente.

Como podemos observar la suspensión farmacológica es pequeña y sólo se produce en los casos más graves como en el estudio de *Castro, 2012(119)* que determinó la incidencia de RAM debidas a Paclitaxel y Docetaxel. El estudio de *Lentz, 2007(123)* acorde a nuestros resultados, encontró que las reacciones graves son raras y pueden requerir la interrupción del medicamento, el estudio concluye indicando que deben desarrollarse estrategias para prevenir y controlar este tipo de reacciones.

El 60% de los casos reexpuestos no presentaron de nuevo una RAM y en un 37% no hubo reexposición o se desconoce si la hubo. Estudios como el de *Lee, 2009 (143)* y *Klober, 2004 (144)* muestran que en los casos de reacciones de hipersensibilidad a los taxanos, la pre medicación adicional, la disminución de la velocidad de infusión y la vigilancia estrecha, es efectiva para la reexposición al medicamento. El estudio de *Wu, 2018(145)* afirma que una estrategia de intensificación de medicación previa y aumento del tiempo de infusión es efectiva y segura en casos de hipersensibilidad al Paclitaxel, Docetaxel, Carboplatino y Oxaliplatino. Se puede deducir de los resultados que la efectividad del tratamiento es alta y que los medicamentos, se re infunden con éxito, siendo importante conocer los efectos secundarios asociados a

cada tipo de fármaco e implicar al paciente en su identificación para de esta manera prevenir los riesgos. Si analizamos las fichas técnicas de los cuatro medicamentos que han causado RAM, se puede comprobar que la mayoría de los síntomas y signos descritos aparecen explicitados y debieran ser conocidos por parte de los profesionales que los administran. Alguna como es el caso del Docetaxel en el apartado de advertencias y precauciones de empleo refiere, que ante el riesgo de reacciones de hipersensibilidad las pacientes deben ser vigiladas muy de cerca especialmente durante la primera y segunda infusión, por lo que deberá disponerse de los medios para el tratamiento de la hipotensión y broncoespasmo.

El **tratamiento de la RAM** está presente en prácticamente el 98% de los casos, siendo excepcional que no se realice ningún plan de acción, como mínimo la interrupción de la infusión, según revela el estudio. Hemos encontrado una mayor frecuencia de utilización de fármacos para controlar la RAM, en forma de Hidrocortisona sobre todo de 100mg y Dexclufeniramina, acorde a la literatura y ficha técnica de los medicamentos utilizados.

Limitaciones y fortaleza del estudio

En referencia a los posibles sesgos o limitaciones del estudio, probablemente la incidencia de reacciones pudo haber sido mayor debido a que su evaluación constituye una variable subjetiva o blanda que depende de la percepción del observador. Por lo tanto, esta circunstancia pudo haber provocado una infranotificación de reacciones leves porque pudieron haber pasado desapercibidas.

La circunscripción del estudio al marco asistencial del hospital de día, dificulta la comparación con otros estudios.

La cultura de notificación de todos los profesionales, es necesaria para el conocimiento y prevención de las mismas.

Es imprescindible realizar más estudios para poder conocer mejor las reacciones, mejorar los conocimientos y así poder aplicar medidas efectivas que eviten su aparición.

VII. Conclusiones

PRIMERA. Las reacciones adversas a medicamentos antineoplásicos son frecuentes en el Hospital de día y la mayoría no es de carácter grave.

SEGUNDA. Los grupos terapéuticos que originan el mayor número de reacciones son los taxanos y los derivados del platino, siendo el Docetaxel y el Oxaliplatino los principales responsables.

TERCERA: Las neoplasias de mama, colon, ovario y pulmón fueron los tipos más frecuentes.

CUARTA. La piel es el órgano más afectado, siendo el rubor, el prurito y el eritema los síntomas más predominantes. En segundo lugar los trastornos en el sistema respiratorio ocasionaron síntomas como disnea y laringoespasmo.

QUINTA. Los síntomas aparecen en los tres primeros ciclos de tratamiento y a los pocos minutos de su inicio, en los taxanos y tras varios ciclos de tratamiento y al final de la infusión, en los compuestos del platino.

SEXTA. El tipo de neoplasia (de piel, tejido conectivo y blando y de órganos urinarios); los medicamentos (compuestos derivados del platino y anticuerpos monoclonales) y los antecedentes médicos (enfermedades del sistema respiratorio), presentan mayor frecuencia de reacciones adversas graves.

SEPTIMA. Las reacciones adversas prolongan el tiempo estimado de permanencia y como consecuencia podrían aumentar los tiempos de espera de otros pacientes para ser atendidos.

OCTAVA. Es mejorable la notificación de las sospechas de reacciones adversas por parte de los profesionales de enfermería.

NOVENA. Una gran parte de las reacciones adversas a medicamentos son prevenibles. Conocer las características de los fármacos y de las posibles situaciones de riesgo, garantizará una administración más eficaz y segura.

DECIMA. Consideramos de gran interés fomentar otros estudios de investigación dentro del marco multidisciplinar, que permitan determinar la eficacia de los modelos predictivos derivados de este análisis, que permitan objetivar y ponderar el valor añadido tanto al paciente como a la organización.

VIII. Bibliografía

1. Sheikh A, Dhingra-Kumar N, Kelley E, Kieny MP, Donaldson LJ. The cabréthird global patient safety challenge: tackling medication relatedharm. Bull WorldHealthOrgan. 2017 Aug 1;95(8):546-546A.
2. El informe Belmont principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación comisión nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y del comportamiento [Internet]. [consultado el 3 junio 2017].Disponible en : www.bioeticayderecho.ub.es-www.bioeticaidret.cat
3. Sanchez-Salvatierra JMTaype-Rondan A. Evolución del Juramento Hipocrático: ¿qué ha cambiado y por qué? RevMed Chile 2018; 146: 1497-1500
4. Rancich A, Pérez M, Gelpi R, Mainetti J. Análisis de los principios éticos de beneficencia y de no-maleficencia en los Juramentos Médicos, en relación al Hipocrático. GacMedMex 1999; 135: 345-51
5. Fernández MC, Campillo NE. Cómo se fabrica un medicamento: del laboratorio a la farmacia. Col: ¿Qué sabemos de?; 92.Ed CSIC. 2018
6. Idoate, A.; Idoipe A. Investigación y ensayos clínicos. Farmacia Hospitalaria. Tomo I 3ª Ed. SCM. Doyma. Madrid. 2002: 325-344
7. Pintado Vázquez S. “La catástrofe de la talidomida en el cincuentenario de su comercialización”. JANO 2009; 1: 726

8. Sigala C, Nelle H, Halabe J. “El resurgimiento de la talidomida”. RevFacMed UNAM 2001; (44): 5.
9. Papaseit E, García-Algar O, Farré M. Talidomida: una historia inacabada. An Pediatría 2013 May 1;78(5):283–7.
10. Santos S. Paracelso el médico, paracelso el alquimista. An R Soc Esp Quím. 2003;Octubre-Diciembre:53–61.
11. Prasad V, Mailankody S. Research and developmentspending to bring a single cancerdrug to market and revenuesafterapproval. JAMA InternMed. 2017;177(11):1569–75.
12. Worldwidedecancerstatistics. CancerResearch UK [Internet]. [consultado el 12 junio 2017]. Disponible en : <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancerstatistics/worldwide-cancer>
13. Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España [Internet]. [consultado el 12 junio 2017]. Disponible en : https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf
14. García A, Puerro M. La seguridad de los ensayos clínicos. Sanid. Mil. 72(2):85-86.[Internet]. [consultado el 1 julio 2017]. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S188785712016000200001
15. Ministerio de sanidad y bienestar social. Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España. Versión 10. 2018. [Internet].[consultado el 1 agosto 2017]. Disponible

en<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf>

16. Cuevas OL, Molina A, Fernández D. Los ensayos clínicos y su impacto en la sociedad. Medisur. 2015;14(1):[aprox. 13 p]

17. Yao B, Zhu L, Jiang Q, Xia H. Safety Monitoring in ClinicalTrials. Pharmaceutics [Internet]. 2013 Jan 17 5(4):94–106

18. Martín Jiménez M. Primer Libro Blanco de la Oncología médica en España 2006 Introducción[Internet]. [Consultado 15 de julio 2017]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/planif_oncologica_espana/libroblanco_13.pdf

19. de la Torre B, Albericio F, De la Torre BG, Albericio F. ThePharmaceuticalIndustry in 2017. AnAnalysis of FDA DrugApprovalsfromthePerspective of Molecules. Molecules.2018 Feb 27];23(3):533.

20. Freije I, PhaneLamouche S, Tanguay M. Review of DrugsApprovedviate the 505(b)(2) Pathway: UncoveringDrugDevelopmentTrends and RegulatoryRequirements.[Internet]. [consultado el 12 agosto 2017]. Disponible en : <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2168479018811889>

21. de la Fuente C, Macías D, Vargas E, de Abajo FJ. Estudios postautorización de tipo observacional en España: impacto de la regulación del año 2002. MedClin (Barc). 2010;135(9):423–427

22. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013, páginas 55066 a 55092. [Internet]. [consultado el 12 agosto 2017]. Disponible en: <https://boe.es/buscar/pdf/2013/BOE-A-2013-8191-consolidado.pdf>

23. Donaldson LJ, Kelley ET, Dhingra-Kumar N, Kieny M-P, Sheikh A. Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge. *Lancet* (London, England). 2017 389(10080):1680–1.
24. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004 Jul 3 ;329(7456):15–9.
25. Lundkvist J, Jonsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004 Jun;18(3):275–80.
26. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Apr ;65(4):573–9.
27. Salcedo De Diego I, Serrano Gallardo P, Ruiz Antorán B, Avendaño Solá C. Enfermería y Farmacovigilancia. RAM. Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. 2015;22:1-3.
28. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid. Reacciones adversas a Medicamentos. Reacciones adversas a Medicamentos. 2017. Volumen 24/octubre/2017.
29. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE num 262, de 1 de noviembre de 2007.
30. Zurita-Garaicoechea A, Reis-Carvalho J, Ripa-Aisa I, Jiménez-Mendoza A, Díaz-Balén A, Oroviogoicoechea C. Rol de las enfermeras en la notificación de reacciones adversas medicamentosas. *EnfermClín*. 2015; 25(5): 239-244.

31. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Current Step 4 version. 2010.
32. World Health Organization. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Geneva: World Health Organization; 2004. 18 p.
33. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Comunidades Europeas. DOUE núm. 311, de 28 de noviembre de 2001, pag. 67 a 128 (62 pags).
34. de Cos MA, Florez J. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Florez J, Armijo J.A., Mediavilla A. editors. Farmacología humana. 3ª edición. Barcelona: Masson, 1997; p. 115-164
35. Baños JE, Farré M. Principios de farmacología clínica: bases científicas de la utilización de medicamentos. Barcelona: Masson; 2002
36. Dávila-Espinoza C, Estrada-Segura R. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en la división de medicina del Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú Luis N. Sáenz [Licenciatura]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Programa Cybertesis Perú; 2014.
37. Ventoso-García B. Farmacovigilancia para enfermería Principios básicos. Jaén: Formación Alcalá; 2018. p 91.
38. Armijo J, González-Ruiz M. Estudios de seguridad de medicamentos: método para detectar reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. In: García A, Gandía L, eds. El ensayo clínico en España. Madrid: Farmaindustria, 2001: 163-91.

39. National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03: June 14, 2010.
40. De Jaén U. Estudio del metabolismo del ibuprofeno en orina humana mediante hplc-ms de alta resolución. [Internet]. [consultado el 23 agosto 2017]. Disponible en:http://tauja.ujaen.es/bitstream/10953.1/553/1/TFG_NortesMéndez%2CRocío.df
41. Del Arco C. Metabolismo de los fármacos. En: Flórez J, Armijo JA y Mediavilla A, editores. Farmacología humana. Barcelona: Masson, SA. 1997:73-85.
42. Prior-González OA, Garza-González E, Fuentes de la Fuente HA, Rodríguez-Leal C, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Farmacogenética y su importancia clínica: hacia una terapia personalizada segura y eficiente Medicina universitaria. Vol 13. num 50. 2011: 1-68.
43. Barcía E. Fundamentos de las interacciones farmacocinéticas. Anal Real Acad Farm 2002; 68:126-72
44. De las Salas-Martínez RB, Villarreal-Cantillo E. Interacciones en el uso de antiácidos, protectores de la mucosa y antisecretores gástricos. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2013; 29 (3): 441-57.
45. Girona Brumós, L. (2013). Introducción a las interacciones farmacológicas. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. [Internet]. [consultado el 23 agosto 2017]. Disponible en: www.sefh.es/bibliotecavirtual/interacc2014/InteraccionesFarmacologicas_pr.pdf
46. Goodin S, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, et al. Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an international pharmacy panel. J Oncol Pract. 2011;7(1):7-12.

47. Zhou S-F, Xue CC, Yu X-Q, Li C, Wang G. Clinically Important Drug Interactions Potentially Involving Mechanism-based Inhibition of Cytochrome P450 3A4 and the Role of Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit* 2007;29(6):687-710.
48. Abizanda P, Rodríguez L, Baztán JJ. Tratado de medicina geriátrica : fundamentos de la atención sanitaria a los mayores. Elsevier; 2014. 751p.
49. Lisha J, Annalakshmi V, Maria J, Padmini D. Adverse Drug Reactions in Critical Care Settings: A Systematic Review. *Curr Drug Saf*.2017;12(3):147-61.
50. Horii I. The principle of safety evaluation in medicinal drug - how can toxicology contribute to drug discovery and development as a multidisciplinary science? -. *J Toxicol Sci*.2016;41(Special):SP49-67.
51. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *MedClin (Barc)* 2016 Nov 18; 147(10):461-4.
52. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) Señales en Farmacovigilancia. [Internet]. [consultado el 23 septiembre 2017]. Disponible en : <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>
53. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Vigilancia - Medicamentos de uso humano - Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios [Internet]. [consultado el 23 septiembre 2017]. Disponible en : <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.htm>
54. Watson S, Chandler RE, Taavola H, Härmark L, Grundmark B, Zekarias A, et al. Safety Concerns Reported by Patients Identified in a Collaborative Signal Detection

Workshop using VigiBase: Results and Reflections from Lareb and Uppsala Monitoring Centre. *Drug Saf.* 2018 Feb 20 ;41(2):203–12.

55. Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FHP, Gribnau FWJ. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1997 Jun 16(6):355–65.

56. Egberts TCG. Signal Detection. *Drug Saf.* 2007 ;30(7):607–9.

57. Van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002 Jan ;11(1):3–10.

58. Oosterhuis I, Taavola H, Tregunno PM, Mas P, Gama S, Newbould V, et al. Characteristics, Quality and Contribution to Signal Detection of Spontaneous Reports of Adverse Drug Reactions via the WEB-RADR Mobile Application: A Descriptive Cross-Sectional Study. *Drug Saf.* 2018 Oct 14;41(10):969–78.

59. Medicines Agency E. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2) [Internet]. [consultado el 23 febrero 2017]. 2017. Disponible en : www.ema.europa.eu

60. Rolfes L, van Hunsel F, Caster O, Taavola H, Taxis K, van Puijenbroek E. Does patient reporting lead to earlier detection of drug safety signals? A retrospective comparison of time to reporting between patients and healthcare professionals in a global database. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Jul; 84(7):1514–24. [Internet]. [consultado el 20 agosto 2017]. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29522255>

61. Harpaz R, DuMouchel W, LePendur P, Bauer-Mehren A, Ryan P, Shah NH. Performance of Pharmacovigilance Signal Detection Algorithms for the FDA Adverse Event Reporting System. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Jun 11;93(6):539–46.
62. Grupo de trabajo de Utilización de Fármacos de la semFYC. Recomendaciones sobre el uso de los medicamentos. En Guías de actualización. [Internet]. [consultado el 20 agosto 2015]. Disponible en : https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2016/05/Recomendaciones_uso_medicamentos.pdf
63. Shepherd M. Adverse reactions: Know the risks. *Nurs Times*. 2011;107:20.
64. Ko Y, Gwee Y-S, Huang Y-C, Chiang J, Chan A. Costs and Length of Stay of Drug-Related Hospital Admissions in Cancer Patients. *Clin Ther* . 2014 Apr 1 ;36(4):588–92.
65. Gautier S, Bachelet H, Bordet R, Caron J. The cost of adverse drug reactions. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Mar 2;4(3):319–26.
66. Convertino I, Salvadori S, Pecori A, Galiulo MT, Ferraro S, Parrilli M, et al. Potential Direct Costs of Adverse Drug Events and Possible Cost Savings Achievable by their Prevention in Tuscany, Italy: A Model-Based Analysis. *Drug Saf*. 2019 Mar 1;42(3):427–44.
67. Suh D-C, Woodall BS, Shin S-K, Santis ERH-D. Clinical and Economic Impact of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *Ann Pharmacother* . 2000 Dec 28 ;34(12):1373–9.
68. Latremouille-Viau D, Chang J, Guerin A, Shi S, Wang E, Yu J, et al. The economic burden of common adverse events associated with metastatic colorectal cancer treatment in the United States. *J Med Econ*. 2017 Jan 2 ;20(1):54–62.

69. Vallano A, AgustíA, PedrósXolvi C, Arnau JM. Revisión sistemática de los estudios de evaluación del coste de las reacciones adversas a medicamentos. *GacSanit*. 2012 May;26(3):277–83.
70. Cascales M, Espinós D, García P. Angiogénesis y cáncer. En: García P, Espinós D, Cascales M. *Cáncer*. Madrid: Instituto de España 2003: 139-183.
71. Martín de Civetta MT, Civetta JD. Carcinogenesis. *Salud Publica Mex.*;53(5):405–14.
72. Jara C, Ayala de la Peña F, Virizuela JA (eds). *Sociedad Española de Oncología Médica: Hospitales de día en oncología*;2015.
73. DeVita VT, Chu E. A History of CancerChemotherapy. *Cancer Res*. 2008 Nov 1;68(21):8643–53.
74. Chmielowski B, Territo M. Casciato. *Manual de oncología clínica*. 8ª ed. Barcelona: Lippincott; 2018
75. Lemech C, Arkenau H-T. Novel TreatmentsforMetastaticCutaneous Melanoma and the Management of EmergentToxicities. *ClinMedInsights Oncol* . 2012 Jan 5 ;6:CMO.S5855.
76. DeVita VT, Chu E. A History of CancerChemotherapy. *Cancer Res*. 2008 Nov 1;68(21):8643–53.
77. Montero A, Hervás A, Morera R, Sancho S, Córdoba S, Corona JA, et al. Control de síntomas crónicos. Efectos secundarios del tratamiento con Radioterapia y Quimioterapia. [Internet]. [consultado el 25 agosto 2016]. Disponible en : <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>
78. Ferreiro J, García JL, Barceló R, Rubio I. Quimioterapia: efectos secundarios Adverse effects of treatmentchemotherapy. [Internet]. [consultado el 20 agosto 2017].

Disponible en :

<http://www.gacetamedicabilbao.eus/index.php/gacetamedicabilbao/article/viewFile/524/532>

79. Bach DM, Straseski JA, Clarke W. Therapeutic drug monitoring in cancer chemotherapy. *Bioanalysis*. 2010 May;2(5):863–79. [Internet]. [consultado el 2 agosto 2017]. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21083218>

80. Paci A, Veal G, Bardin C, Levêque D, Widmer N, Beijnen J, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1 – Cytotoxics. *Eur J Cancer*. 2014 ;50(12):2010–9.

81. Recomendaciones básicas para pacientes en relación a la toxicidad por quimioterapia. [Internet]. [consultado el 14 octubre 2017]. Disponible en : www.gepac.es

82. Cotrina J, Guerrero MD, Alvarez C, Jimenez E, Guzman KP, Fernández L. Lista modelo de medicamentos de alto riesgo. *An Pediatr*. 2013 Dec;79(6):360–6.

83. Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud. Período 2015-2020. 2015. [Internet]. [consultado el 14 octubre 2017]. Disponible en : <https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2015/EstrategiaSeguridaddelPaciente2015-2020.pdf>

84. Díaz Rubio E, García Conde J. *Oncología Clínica Básica*. Arán Ediciones. 2000; 499-510.

85. Vargas-Hernandez VM, Vargas-Aguilar VM. *International Manual of Oncology Practice (iMOP)*. Andrade de Mello R, et al. (Eds.). Switzerland: Springer International Publishing 2015, p. 963-1003

86. Alldredge BK, Revision of: Koda-Kimble MA, Revision of: Young LY, Guglielmo BJ, Jacobson PA, Kradjan WA, et al. Applied therapeutics : the clinical use of drugs. Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2013. 2519 p.
87. Bast RC, Gansler TS, Holland JF, Frei E, American Cancer Society. Cancer medicine e.5. Decker; 2000. 2546 p.
88. Kufe DW, Holland JF, Frei E, American Cancer Society. Cancer medicine 6. BC Decker; 2003.
89. Adjei AA, Christian M, Ivy P. Novel Designs and End Points for Phase II Clinical Trials. Clin Cancer Res. 2009 Mar 10;15(6):1866–72.
90. Cruz JJ, Rodríguez CA, del Barco E, Fonseca E. Oncología clínica. 6th. Ed.Elsevier 2017
91. Coeffic D, Antoine EC, Khayat D. Quimioterapia antitumoral. EMC - Tratado Med. 2002 Jan 1 [6(2):1–7.
92. Florez J. Quimioterapia antineoplásica I. Principios Fundamentales. Antimetabolitos, Fijadores de Tubulina, inhibidores de Topoisomerasas. En Farmacología Humana. 4ª Ed, Ed: FlórezJ, Masson S. A.,. Barcelona, pp 1019-1038(2003).
93. De Jesús Rodríguez-Gómez A, Frias-Vázquez S. La mitosis y su regulación [Internet]. [consultado el 20 agosto 2017]. Disponible en : www.actapediatricademexico.org
94. Díaz-Rubio E, Perez-Segura P. Oncomecum 2009. Barcelona. Ed. Permanyer. 2009
95. Espinós J, Reyna C, de la Cruz S. Olier C, Hernández A, Fernández Hidalgo O, et al. Tratamiento hormonal del cancer de mama. Rev Med Univ Navarra 2008; 52(1):40_48

96. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* (80-);359(6382):1361–5.
97. Bonifant, C. L., Jackson, H. J., Brentjens, R. J. & Curran, K. J. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol. Ther. Oncolyt.* 3, 16011 (2016).
98. Nicholson, R. I., Gee, J. M. & Harper, M. E. EGFR and cancer prognosis. *Eur. J. Cancer* 37 (Suppl. 4), S9–S15 (2001)
99. López A, García D. Inhibidores del proteosoma: estrategia terapéutica en el síndrome linfoproliferativo crónico. *Acta Méd Centro* [internet]. 2016 ;10(3):[aprox. 10 p.].
100. Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L (2016) Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.*(2016) 17:611-25.
101. Simons,M. Angiogenesis: where do we stand now? *Circulation*, 111 (2005), pp. 1556-156.
102. Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction – A brief update. *Vascul Pharmacol*;86:14–7.
103. Peña C. Tipos de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología (Barc.)* . 2005 Feb; 28(2): 24-29.
104. Fortún MT, Encina Y, Etxebarria MJ, Escudero JM, Bardón AI, Martínez S. Enfoque global del enfermo oncológico en urgencias: Datos epidemiológicos. *An Sist Sanit Navar.* 2004 ; 27 Supl.3: 9-16.
105. Fernández de Palencia MA. Estudio observacional prospectivo sobre interacciones medicamentosas en pacientes onco-hematológicos. TDR (Tesis Dr en Red). Universidad de Murcia;2015; [Internet]. [consultado el 20 septiembre 2017]. Disponible en :

esis%20Doctoral%20%20Estudio%20observacional%20prospectivo%20sobre%20int
eracciones%20medicamentosas%20en%20paciente.pdf

106. Al-Sarraf M: Head and neck cancer: Chemotherapy concepts. Seminars in
Oncology, Vol 15, Nº 1 (Feb): 70-85, 1988.

107. Laporte JR. Principios Básicos de Investigación Clínica. Barcelona: Ergon SA;
1993.

108. Nishino M et al. New response evaluation criteria in solid tumor (RECIST)
guidelines for advanced non-small cell lung cancer: Comparison with original
RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. Am J
Roentgenology 2010;195(3):2218.

109. Therasse, P., Arbuck, S.G., Eisenhauer, E.A. et al, New guidelines to evaluate
the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines). J Natl Cancer
Inst. 2000;92:205–216

110. Nishino M, Jaganathan JP, Ramaiya NH, et al. Revised RECIST Guideline
Version 1.1: What Oncologists Want to Know and What Radiologists Need to Know.
AJR 2010; 195:281-289

111. Hamid C et al. Radiologic assessment of response to therapy: comparison of
RECIST Versions 1.1 and 1.0. Radiographics. 2011 Nov-Dec;31(7):2093-105. doi:
10.1148/rg.317115050.

112. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. RECIST: guidelines for response
criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol. 2017;18:143-
152.

113. Sternberg C, Mulder P, Schornagel J, et al. Randomized phase III. Trial of high-
dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC)

chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. *J Clin Oncol.*, 19 (2001), pp. 2638-2646

114. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, et al. *HARRISON: Principios de medicina interna*. Ed. 19ª. ESPAÑA. Mc Graw Hill, 2016.

115. Vandyk AD, Harrison MB, Macartney G, Ross-White A, Stacey D. Emergency department visits for symptoms experienced by oncology patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2012; 20(8):1589-99.

116. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29:3457-65.

117. Kuramochi H, Ando M, Itabashi M et al. Phase II study of bevacizumab and irinotecan as second-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluoropyrimidines, oxaliplatin, and bevacizumab. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79(3): 579–585

118. Mrugank BP, Hareesha RP. Prospective Observational, Non-Randomized, Parallel Sequence study for assessment of Adverse Drug Reactions due to Chemotherapeutic treatment in different types of Cancer patients. *Int J Pharm Sci Res.* 2013;4:386–91

119. Castro IJ, Pons Busom M, Ballesteros Cabañas GI, Ramió Montero E, Álvarez Méndez A, Castro Chivato R De, et al. Estudio de las reacciones adversas relacionadas con la infusión de paclitaxel y docetaxel. *Farm Hosp.* 2013 ;37(2):88-94.

120. Muallaoglu, S., Disel, U., Mertsoylu, H. et al. Acute infusion reactions to chemotherapeutic drugs: a single institute experience.
121. Chopra, D., Rehan, H., Sharma, V. and Mishra, R. (2016) Chemotherapy-induced adverse drug reactions in oncology patients: a prospective observational survey. *Ind J Med Paediatr Oncol* 37: 42–46.
122. Barcelos FC, De Matos GC, Da Silva MJS, Da Silva FAB, Da Costa Lima E. Suspected adverse drug reactions related to breast cancer chemotherapy: Disproportionality analysis of the brazilian spontaneous reporting system. *Front Pharmacol*. 2019;10:498
123. Lenz, H. J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 12, 601–609 (2007).
124. Poddar S, Sultana R. Pattern of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in tertiary care teaching hospital in Bangladesh. *Dhaka Univ J Pharm Sci*. 2009;8:11–6.
125. Antony A, Joel JJ, Shetty J, Umar NF. Identification and analysis of adverse drug reactions associated with cancer chemotherapy in hospitalized patients. *Int J Pharm Pharm Sci* 2016;8(7):448-51.
126. Sharma PK, Misra AK, Gupta A, Singh S, Dhamija P, Pareek P. Pattern of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care hospital in South India. *J Pharmacol* 2018; 50: 273- 278
127. Lau PM, Stewart K, Dooley M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? (2004). *Supportive Care in Cancer* 12: 626–633

128. Birdie J, ET AL. Adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital. *Ther Adv Drug Saf* 2017, Vol. 8(2) 61–66
129. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano. [Consultado el 11 marzo 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/notificaciones-reacciones-adversas/info-NRA/home.htm>
130. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct; 388 (10053):1659-1724.
131. SEOM. Las Cifras del cáncer en España 2018. [Internet]. [consultado el 11 marzo 2019]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
132. Weiss JR, Moysich KB y Swede H. Epidemiology of Male Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(1):20-26
133. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, et al. Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2016 ;69(6):572–8.
134. Ho MY, Mackey JR. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2014;6(default):253–259

135. Picard, M. Management of hypersensitivity reactions to taxanes. *Immunol.(2017). Allerg. Clin. North Am.* 37, 679–693
136. Saif MW. Hypersensitivity reactions associated with oxaliplatin. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5:687-94.
137. Sliesoraitis S, Chikhale,P.J. Carboplatin hypersensitivity. *Int J of Gynecol Cancer*; 15(1): 13–18.
138. Creus N, Masso J, Codina C, et al. Anticuerpos monoclonales en oncología *Farm Hosp*, 26 (2002), pp. 28-43
139. Lucendo AJ, Polo L. Administración de quimioterapia intravenosa en el paciente oncológico. *Enferm Clin* 2003; 13: 66-72
140. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. *Farm Hosp.* 2012;36:148-58.
141. Illias, A.M.; Gist, A.C.; Zhang, H.; Kosturakis, A.; Dougherty, P.M. Chemokine CCL2 and its receptor CCR2 in the dorsal root ganglion contribute to oxaliplatin-induced mechanical hypersensitivity. *Pain* 2018, 159, 1308–1316
142. Ludeña CM. Incidencia de reacciones adversas asociadas a quimioterapia en pacientes con cáncer gastrointestinal hospitalizados en el servicio de oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, entre octubre 2013 y marzo del 2014.[Tesis doctoral].Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2014.
143. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. Vol. 102, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2009. p. 179–87.

144. Kloover JS, den Bakker MA, Gelderblom H, van Meerbeeck JP. Fatal outcome of a hypersensitivity reaction to paclitaxel: a critical review of premedication regimens. *Br J Cancer*. 2004 Jan 26;90(2):304–5.
145. Wu HL. Retrospective evaluation of a rechallenge protocol in patients experiencing hypersensitivity reactions with prior chemotherapy in a tertiary hospital. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;25(6):1388-1395

IX. GLOSARIO DE TÉRMINOS

Alquimista: En la historia de la ciencia, la alquimia es una antigua práctica protocientífica y una disciplina filosófica que combina elementos de la química

Citostático: fármacos capaces de inhibir el crecimiento desordenado de células, alteran la división celular y destruyen las células que se multiplican rápidamente.

Cluster: Análisis de Conglomerados,

Discinesia: Alteración de los movimientos. Se utiliza especialmente para referirse a los movimientos anormales involuntarios, presentes en numerosas enfermedades neurológicas. Los movimientos anormales incluyen masticación repetitiva, movimiento oscilatorio de la mandíbula o gesticulación facial.

Farmacovigilancia: ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información sobre nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes

Gold Standar: es la técnica diagnóstica que define la presencia de la condición con la máxima certeza conocida.

Idiosincrasia: ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información sobre nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes.

Indice terapéutico: ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información sobre nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes

Teratogénesis: ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información sobre nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes.

X. ANEXOS

X. 1 Documento de aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica.

10/6/2019

Moreno Rodriguez.Rosa maria - Outlook Web App



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. - C.I. 18/155-E

22 de marzo de 2018

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 21/03/2018, acta 3.2/18 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

Título: "Estudio descriptivo retrospectivo de RAM inmediatas en pacientes tratados en el Hospital de Día Oncológico. Hospital Clínico San Carlos de Madrid".

Código Interno: 18/155-E

Versión Protocolo:

Versión Hoja Información al Paciente:

Que en este estudio:

- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- o La capacidad del Investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- o Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por la **Dra. Rosa María Moreno Rodríguez**, como investigadora principal en el Servicio de Oncología, del Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 22 de marzo de 2018

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

Hospital Clínico San Carlos
Profesor Martín Lagos, s/n. - Puerta G - 4ª Norte - Madrid - 28040 - Spain - España
Tel: 91 330 34 13 Fax: 91 330 32 99 Correo electrónico: oia@hrcsalud.madrid.org

Página 1 de 1

<https://correo.salud.madrid.org/owa/#viewmodel=AttachmentViewModel&AttachmentIdson=-%7B%20type%3A%22FileAttachment%3A...> 1/1

X. 2. Documento de clasificación del estudio de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.



AGENCIA ESPAÑOLA DE
DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE
CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a ROSA MARÍA MORENO RODRÍGUEZ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **5 de marzo de 2018**, por D^a ROSA MARÍA MORENO RODRÍGUEZ, para la clasificación del estudio titulado "**Estudio descriptivo retrospectivo de RAM en pacientes tratados en el Hospital de Día Oncológico**", con código **RMM-QUI-2018-01**, y cuyo promotor es D^a ROSA MARÍA MORENO RODRÍGUEZ, se emite propuesta de resolución.

Se han tenido en cuenta en la presente propuesta de resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **6 de marzo de 2018**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **6 de marzo de 2018**.

La Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ propone clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo**" (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

fumacoept@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO B
28022 MADRID



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

A todos los efectos, se le notifica la propuesta de resolución del procedimiento de clasificación de estudio clínico o epidemiológico, y se le comunica que dispone de un plazo de quince días para presentar alegaciones y cuantos documentos estime necesarios o los que a su derecho convenga.

Madrid, a 7 de marzo de 2018
La Jefe de División de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología

María Dolores Montero Corominas

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8, C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacep@semps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

X.3. Formulario de Recogida de Datos

Cuaderno de Recogida de Datos

(C.R.D.)-

Código Paciente:

[illegible]

Código de Paciente:

VARIABLES DEMOGRAFICAS

Edad: _____ años

Género:

- ☐ Mujer
- ☐ Hombre

Talla: _____ m. Peso: _____ kg. SC: _____ m²

Etnia:

- ☐ Caucásica
- ☐ Asiática
- ☐ Africana
- ☐ Otra. Especifique: _____

VARIABLES HOSPITALARIAS

Fecha atención en Hospital de Día Oncológico: dd/mm/aaaa

Motivo de atención:

- ☐ Quimioterapia de alta complejidad
- ☐ Quimioterapia de media complejidad
- ☐ Quimioterapia de baja complejidad

VARIABLES DE COMORBILIDAD Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Enfermedad Actual (Diagnóstico médico descrito en hoja de prescripción del tto.):

Antecedentes médicos relevantes: _____

DATOS DEL FARMACO

Medicamento: _____

P. Activo: _____

Código ATC: _____

Pauta : ____gcada ____ horas por ____ días x ____ (Nº de dosis)

Vía de administración: _____

Premedicaciónpautada: _____

Duración estimada de la infusión: ____ horas

Duración real de la Infusión: ____ horas

Tratamientos Concomitantes:

DATOS DE LA REACCION ADVERSA

Nº total de notificaciones previas de RAM: _____

Descripción de RAM: _____

Signos/síntomas(codificación MedDRA): _____

Fármaco al que se atribuye: _____

Código ATC: _____

Número Total de fármacos: _____

Fecha Inicio administración: ____/____/____

Fecha fin administración: ____/____/____

Hora Inicio administración _____

Hora Fin administración. _____

Duración de la RAM: ____ horas.

Presentación: ☐ Gradual ☐ Aguda ☐ SD.

Periodo de latencia: Intervalo de tiempo entre el comienzo de la administración del fármaco y el comienzo de la primera reacción que ocurre en el tiempo.

_____ minutos.

4/7

Acciones tomadas:

- ☐ Se detiene el fármaco sospechoso: si/no
- ☐ Se reinicia a menor velocidad: si/no
- ☐ Se reinicia a igual velocidad: si/no
- ☐ Precisa vigilancia/observación adicional en la unidad
- ☐ Tratamiento específico
- ☐ Se suspende
- ☐ Desconocida
- ☐ Ninguna

Aparato órgano o sistema en que aparece:

Sistema Nervioso central o periférico		Respiratorio	
Cardiaco		Gastrointestinales	
Endocrino-metabólico		Renal y urinario	
Musculo Esquelético y del tejido conjuntivo		Hematológico (sangre y sistema linfático)	
Órgano de los Sentidos		Piel y tejido subcutáneo	
Trastornos generales y alteraciones lugar de administración		Sistema inmunológico	
Vascular		Otros:	

Tratamiento de la RAM (medicamentos utilizados):

Efecto Reexposición:

- ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ No hubo reexposición o se desconoce si la hubo

Desenlace de la RAM:

- ☐ Recuperado/Resuelto
- ☐ En recuperación/en resolución
- ☐ No recuperado/no resuelto
- ☐ Recuperado/resuelto con secuelas
- ☐ Mortal
- ☐ Desconocido

Gravedad de la RAM:

- ☐ Leve (No complica la enfermedad primaria, no requiere tratamiento, el medicamento no debe ser suspendido)
- ☐ Moderada (existen síntomas y signos claros pero no están afectados órganos vitales)
- ☐ Grave (cualquiera de los siguientes supuestos)
 - ☐ Provoquen la muerte
- ☐ Amenacen la vida del paciente
 - ☐ Precisen atención en el Servicio de urgencias
 - ☐ Ocasionen incapacidad laboral
 - ☐ Induzcan anomalías o déficits congénitos
 - ☐ Sean clínicamente relevantes.

Motivo de salida de la unidad:

- ☐ Fin de cuidados
- ☐ Voluntaria
- ☐ Fallecimiento
- ☐ Servicio de urgências

La reacción adversa es INESPERADA: Reacción adversa de naturaleza o gravedad no correspondiente con la información disponible del fármaco: ☐ **NO** ☐ **SI**.

6/7

Imputabilidad de la RAM (Método de Karch y Lasagna.

Intervalo adecuado entre la toma del medicamento y la reacción adversa	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Reacción conocida	-	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
La reacción se puede explicar por el cuadro clínico o por otro fármaco	-	NO	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Se ha suspendido el fármaco	-	-	-	-	-	NO	SI	SI	SI	SI
Ha mejorado al suspender la medicación	-	-	-	-	-	-	NO	SI	SI	SI
Ha habido reexposición	-	-	-	-	-	-	-	NO	SI	SI
Ha aparecido tras la reexposición	-	-	-	SI	NO	-	-	-	NO	SI
1.Definitiva										X
2.Probable				X		X		X		
3.Posible					X				X	
4.Condicional		X								
5.No relacionada	X		X				X			

Notificación SEFV-H: ☐ Si ☐ No

XI.4. Clasificación de los tipos de neoplasias (CIE-10)

CIE-10	TIPOS DE NEOPLASIA
C00-C14	NEOPLASIAS MALIGNAS DE LABIO, CAVIDAD ORAL Y FARINGE (C00-C14)
C15-C26	NEOPLASIAS DIGESTIVAS (COLON+UNION RECTO SIGMA (C18+C19)
C30-C39	NEOPLASIA ORGANOS RESPIRATORIOS E INTRATORÁDICOS (C30-C39)
C43-C44	NEOPLASIAS DE PIEL (C43-C44)
C45-C49	NEOPLASIAS DE TEJIDOS CONECTIVOS Y BLANDOS(C45-C49)
C50-C58	NEOPLASIAS MALIGNAS DE MAMA Y ORGANOS GENITALES FEMENINOS (C53+C55)
C60-C63	NEOPLASIA DE ORGANOS GENITALES MASCULINOS C64-C68
C64-C68	NEOPLASIAS DE ORGANOS URINARIOS (C67+C64)

X.5. Clasificación Internacional de Fármacos (ATC)

PRINCIPIO ACTIVO	CODIGO ATC	GRUPO TERAPÉUTICO
PACLITAXEL	L01CD01	TAXANOS
DOCETAXEL	L01CD02	
PACLITAXEL ALBÚMINA	L01CD04	
CISPLATINO	L01XA01	DERIVADOS DEL PLATINO
CARBOPLATINO	L01XA02	
OXALIPLATINO	L01XA03	
CETUXIMAB	L01XC06	ANTICUERPOS MONOCLONALES
TRASTUZUMAB	L01XC03	
BEVACIZUMAB	L01XC07	
ATEZOLIZUMAB	L01XC32	
PERTUZUMAB	L01XC13	
PANKOMAB	NONE	
PANITUMUMAB	L01XC08	
TRASTU-EMTANSINA	L01XC14	
CICLOFOSFAMIDA	L01AA01	ANALOGOS DE LAS MOSTAZAS NITROGENADAS
ESTREPTOZOCINA	L01AD04	NITROSOUREAS
VINOURELBINA	L01CA04	ALCALOIDES DE LA VINCA Y ANALOGOS
ETOPOSIDO	L01CB01	DERIVADOS DE LA PODOFILOTOXINA
DOXORRUBICINA	L01DB01	ANTRACICLINAS
IRINOTECAN	L01XX19	OTROS AGENTES ANTINEOPLASICOS
INTERFERON ALFA-2b	L03AB05	INTERFERONES

X.6. Lista SOC de la terminología MedDRA.

SOC
SOC Trastornos de la sangre y del sistema linfático
SOC Trastornos cardíacos
SOC Trastornos congénitos, familiares y genéticos
SOC Trastornos del oído y del laberinto
SOC Trastornos endocrinos
SOC Trastornos oculares
SOC Trastornos gastrointestinales
SOC Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
SOC Trastornos hepatobiliares
SOC Trastornos del sistema inmunológico
SOC Infecciones e infestaciones
SOC Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos
SOC Exploraciones complementarias
SOC Trastornos del metabolismo y de la nutrición
SOC Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
SOC Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)
SOC Trastornos del sistema nervioso
SOC Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales
SOC Trastornos psiquiátricos
SOC Trastornos renales y urinarios
SOC Trastornos del aparato reproductor y de la mama
SOC Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
SOC Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
SOC Circunstancias sociales
SOC Procedimientos médicos y quirúrgicos
SOC Trastornos vasculares

X. 7. Algoritmo de Karch y Lasagna

Algoritmo de Karch y Lasagna (Primera Tabla)

Evento Adverso	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Evento debido a:	-	Envenenamiento Accidental	Intento de Suicidio	Otro	Incumplimiento	
Administración del medicamento antes del Evento	-	-	-	No	Sí	-
No RAM	X			X		
Envenenamiento Accidental		X				
Intento de Suicidio			X			
Incumplimiento					X	
Ir a la segunda tabla del algoritmo					X	
Fuente: Karch y Lasagna (1977)						

Algoritmo de Karch y Lasagna (Segunda Tabla)

¿Intervalo adecuado entre la toma del medicamento y la aparición de la reacción?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Efecto adverso conocido del fármaco?	-	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Puede explicarse por otro fármaco administrado o por el cuadro clínico del paciente?	-	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No
¿Se ha suspendido la medicación?	-	-	-	-	-	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El EAM mejoró con la suspensión del fármaco?	-	-	-	-	-	-	No	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Ha habido reexposición?	-	-	-	-	-	-	-	No	Sí	Sí	Sí

¿Reapareció la reacción con la reexposición?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	No	Sí
Definitiva											X
Probable					X		X		X		
Posible						X				X	
Condicional				X							
No relacionada (no RAM)	X	X						X			
Ir a la tercera tabla del algoritmo			X	X	X	X			X	X	X
Fuente: Karch et al (1977)											

Algoritmo de Karch y Lasagna (Tercera Tabla)

Definitiva	La respuesta a todas las preguntas es afirmativa, a excepción de la 3°, que es negativa.
Probable	Las respuestas a la 1°, 2° y 3° pregunta son afirmativas y la 7° es indefinida; o bien la 1° y la 2° son afirmativas, la 3° y 4° son negativas y el resto son indefinidas. También se considera probable si las respuestas a la 1°, 2°, 4° y 5° preguntas son afirmativas, 3° y 6° negativas y el resto indefinidas.
Posible	Cuando las respuestas a las preguntas 1°, 2° y 3° son afirmativas, la 7° negativa y el resto indefinidas; o si las preguntas 1°, 2°, 4°, 5° y 6° son afirmativas, la 7° negativa y el resto indefinidas.
Condicional	La respuesta a la 1° pregunta es afirmativa, 2° y 3° negativas, y el resto indefinidas.
Sin relación	La respuesta a la 1° pregunta es negativa, o la 1° y 3° son afirmativas mientras que la 2° es negativa; o bien la 1°, 2°, y 4° son afirmativas, con 3° y 5° negativas.

X.8. Fases del ciclo celular

Fase 0	Reposo celular
Fase G ₁	Producción de enzimas necesarias para la síntesis de ADN
Fase S	Se sintetiza el ADN
Fase G ₂	Síntesis de ARN y proteínas.
Fase M	Se produce la duplicación celular o mitosis.

X.9.. Sensibilidad de las neoplasias a los agentes quimioterapéuticos de uso común

Alta	Moderada	Baja
Leucemias Linfomas Tumores de Células Germinales Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas Mielomas Neuroblastomas Rabdomiosarcoma Embrionario	Glándula Mamaria Colorrectal Vejiga Ovario Cuello Uterino	Próstata Riñón Tumores Primarios de Encéfalo Sarcomas del adulto Melanomas
Fuente: Balmer et al		

X.10. Criterios de terminología de eventos adversos(CTCAE v. 4.0)

Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)		
<p>Quick Reference The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.</p> <p>Components and Organization</p> <p>SOC System Organ Class, the highest level of the MedDRA hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).</p> <p>CTCAE Terms An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).</p>	<p>Definitions A brief definition is provided to clarify the meaning of each AE term.</p> <p>Grades Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:</p> <p>Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.</p> <p>Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.</p> <p>Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.</p> <p>Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.</p> <p>Grade 5 Death related to AE.</p> <p>A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.</p> <p>A single dash (-) indicates a grade is not available.</p>	<p>Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.</p> <p>Grade 5 Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.</p> <p>Activities of Daily Living (ADL) *Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.</p> <p>**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.</p>

X.11. Clasificación de la gravedad de las reacciones adversas(Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) Version 4.0

GRADO1	GRADO 2		GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Reacción leve autolimitada que no requiere actuación ni interrupción del tratamiento	Reacción leve-moderada que requiere parar la infusión pero cede rápido tras la administración de tratamiento sintomático. Requiere medicación profiláctica durante menos de 24h		Reacción moderada-grave que no cede rápidamente tras la administración de tratamiento sintomático o que recidiva tras mejoría inicial. O bien que requiera hospitalización	Reacción severa que amenaza la vida del paciente. Requiere intervención urgente	Muerte

